

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2018

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 9 NOVEMBRE 2018

Par Guillaume QUENU

Né le 15 Octobre 1992 à Saint Martin Boulogne – France

**Localisation buccale du lymphome malin non hodgkinien : à propos  
d'un cas clinique.**

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER

# Présentation de la Faculté Dentaire et de l'Université de Lille

Président de l'Université	: Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services	: P-M. ROBERT
Doyen	: Pr. E. DEVEAUX
Vices-doyens	: Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	: S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	: M. DROPSIT

\*\*\*\*\*

## Liste des enseignants

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

P. BEHIN	Prothèses
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie <b>Doyen de la faculté</b>
<b>G. PENEL</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
<b>P. HILDELBERT</b>	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
<b>M. SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>

### ***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

# Remerciements

*Aux membres de mon jury...*

**Monsieur le Professeur Guillaume PENEL**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier**  
*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*  
*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur en Odontologie de l'Université René Descartes (Paris V)  
Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale  
Habilitation à Diriger des Recherches

**Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire**  
**Responsable du Département de Biologie Orale**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect pour l'attention que vous portez à vos étudiants et à la grande qualité de votre enseignement.

**Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Chirurgie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Vice Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Chef du Service d'Odontologie du CHRU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Vous avez accepté spontanément de siéger au sein de ce jury  
et je vous en suis très reconnaissant. Je vous remercie  
pour la qualité de vos enseignements théoriques  
qui furent très enrichissants pour la  
pratique de notre profession.

**Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**  
*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*  
*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

C'est avec spontanéité et enthousiasme que vous avez accepté de siéger au sein de ce jury. Pour votre gentillesse, votre aide et votre disponibilité auprès des étudiants, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER**

**Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD**  
*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*  
*Département Chirurgie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Certificat d'Etudes Supérieures de Médecine Buccale

C'est avec plaisir que tu as accepté de diriger officiellement mon travail.  
Je te remercie pour l'attention que tu m'as portée et  
ta disponibilité. Reçois toute ma  
reconnaissance.

A l'**hôpital Duchenne de Boulogne sur Mer**, pour m'avoir permis de disposer de documents et de données afin de les inclure dans ce travail.

Au **patient** qui a permis l'exposition de ce cas clinique et qui s'est rendu disponible à plusieurs reprises.

Au **Docteur Louvet**, pour sa disponibilité et pour avoir rendu ce travail possible.

Vous avez accepté de me laisser diffuser des données sans lesquelles ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Un grand merci pour votre disponibilité et votre générosité.





# Table des matières

<b>Table des abréviations</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Généralités sur les lymphomes</b> .....	<b>17</b>
2.1 Définitions et rappels .....	17
2.1.1 Ganglion lymphatique.....	18
2.1.2 Lymphome Hodgkinien.....	20
2.1.3 Lymphome malin non hodgkinien.....	20
2.2 Immuno-histochimie.....	22
2.3 Epidémiologie .....	22
2.4 Facteurs de risque .....	23
2.4.1 Facteur héréditaire .....	24
2.4.2 Facteur immunitaire.....	24
2.4.3 Facteurs environnementaux.....	24
2.5 Différents types de LMNH.....	25
2.5.1 LMNH indolents.....	27
2.5.2 LMNH agressifs.....	29
2.6 Signes cliniques.....	30
2.6.1 Signes cliniques généraux .....	30
2.6.2 Adénopathies .....	30
2.6.3 Syndrome tumoral.....	31
2.6.3.1 Ganglionnaire .....	31
2.6.3.2 Extra-ganglionnaire .....	33
2.6.4 Signes cliniques buccaux.....	34
2.6.4.1 Anneau de Waldeyer .....	35
2.6.4.2 Différentes atteintes tissulaires de la localisation buccale du LMNH	
.....	36
2.7 Diagnostic.....	38
2.7.1 Orientation diagnostique .....	38
2.7.2 Diagnostic positif .....	38
2.7.3 Diagnostics différentiels .....	40
2.8 Bilan d'extension.....	41
2.8.1 Imagerie .....	42
2.8.1.1 Radiographie du thorax .....	43
2.8.1.2 Echographie .....	43
2.8.1.3 Tomodensitométrie .....	43
2.8.1.4 IRM.....	44
2.8.1.5 TEP-Scanner .....	45
2.8.2 Bilan biologique et histologique.....	46
2.9 Classifications.....	48
2.9.1 Classification de l'OMS .....	48
2.9.2 Classification d'Ann Arbor .....	50
2.10 Traitements .....	51
2.10.1 Bilan pré-thérapeutique .....	51
2.10.2 Traitements.....	52
2.10.2.1 Chirurgie.....	52
2.10.2.2 Radiothérapie .....	53
2.10.2.3 Chimiothérapie .....	53

2.10.2.4	Immunothérapie.....	54
2.10.2.5	Greffes.....	54
2.10.2.6	Abstention thérapeutique.....	55
2.10.3	Pronostic .....	55
<b>3</b>	<b>Cas clinique.....</b>	<b>57</b>
3.1	Résumé .....	57
3.2	Consultation.....	57
3.2.1	Anamnèse .....	58
3.2.1.1	Antécédents médicaux .....	58
3.2.1.2	Interrogatoire .....	58
3.2.2	Examen clinique.....	60
3.2.2.1	Examen exo-buccal .....	60
3.2.2.2	Examen endo-buccal.....	60
3.2.3	Examens complémentaires .....	61
3.2.3.1	Radiographies .....	61
3.2.3.2	Cône-beam.....	63
3.2.3.3	Biopsie.....	65
3.2.3.4	Bilan biologique sanguin et sérologique .....	66
3.2.3.5	TEP-scanner.....	67
3.2.4	Traitement .....	68
3.2.5	Surveillance.....	71
3.3	Discussion .....	72
<b>4</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>73</b>
	<b>Table des illustrations.....</b>	<b>74</b>
	<b>Table des tableaux.....</b>	<b>76</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>77</b>

## Table des abréviations

<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>BALT</b>	: Bronchial Associated Lymphoid Tissue
<b>CD</b>	: Cluster de Différenciation
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virus
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>FDG</b>	: Fluorodésoxyglucose
<b>FLIPI</b>	: Follicular Lymphoma Index Pronostic International
<b>HEV</b>	: High Endothelial Venule
<b>IPI</b>	: Index Pronostic International
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>KI67</b>	: Antigène marqueur de la prolifération cellulaire
<b>LDGCB</b>	: Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
<b>LDH</b>	: Lactate Déshydrogénase
<b>LF</b>	: Lymphome Folliculaire
<b>LH</b>	: Lymphome Hodgkinien
<b>LMNH</b>	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
<b>LZM</b>	: Lymphome de la Zone Marginale
<b>MALT</b>	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
<b>NFS</b>	: Numération de la Formule Sanguine
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	: Oto-Rhino-Laryngologie
<b>RCP</b>	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: Tomographie par Emission de Positons
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

# 1 Introduction

Les lymphomes sont des hémopathies malignes fréquentes dont l'incidence a fortement augmenté ces dernières années, ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique. Le terme de lymphome malin non hodgkinien regroupe de nombreuses entités qui diffèrent par leur présentation clinique, leur mode de développement, ainsi que leurs caractéristiques anatomo-pathologiques. Toutefois, ces lymphomes ont en commun leur origine lymphatique.

Bien que ces hémopathies se développent préférentiellement au niveau des organes riches en tissu lymphoïde, des localisations appelées extra-ganglionnaires, sont possibles. La cavité buccale représente donc un site de développement potentiel, bien que rare, de ces hémopathies et notamment des lymphomes malins non hodgkiniens. Cependant, un grand polymorphisme d'expressions de ces lymphomes, au sein de la cavité buccale, existe.

Certaines manifestations cliniques au niveau des sphères cervicale, faciale ou buccale peuvent être l'unique manifestation d'un lymphome malin non hodgkinien. Le chirurgien-dentiste se retrouve donc en première ligne et a un rôle primordial dans le dépistage et le diagnostic précoce de ces pathologies malignes, afin que le patient puisse bénéficier d'une prise en charge rapide et adaptée.

Le but de ce travail est de présenter les connaissances actuelles de la littérature sur le lymphome malin non hodgkinien puis d'illustrer la prise en charge d'un patient à travers un cas clinique.

Après de brefs rappels concernant l'anatomie et l'hématopoïèse, ce travail aborde les données épidémiologiques, les différents facteurs de risque des lymphomes malins non hodgkiniens ainsi que les principales entités de ces hémopathies. Puis dans une seconde partie, les symptômes cliniques, la démarche diagnostique, les différents traitements ainsi que leurs pronostics sont détaillés. Enfin, la troisième partie expose un cas clinique de lymphome non hodgkinien, localisé au niveau de la cavité buccale.

## 2 Généralités sur les lymphomes

### 2.1 Définitions et rappels

Le lymphome est un cancer du système lymphatique. Il s'agit d'une prolifération anormale d'un type de cellules immunitaires appelées lymphocytes. (1) (2)

Les lymphocytes proviennent de la lignée cellulaire lymphoïde. Ils sont tous issus d'une cellule souche appelée cellule souche hématopoïétique ou cellule multipotente et se différencient par la suite. Deux grandes lignées cellulaires sont à distinguer (figure 1) :

- La lignée myéloïde, qui au terme de plusieurs différenciations des cellules, donne les érythrocytes, les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles ainsi que les monocytes.

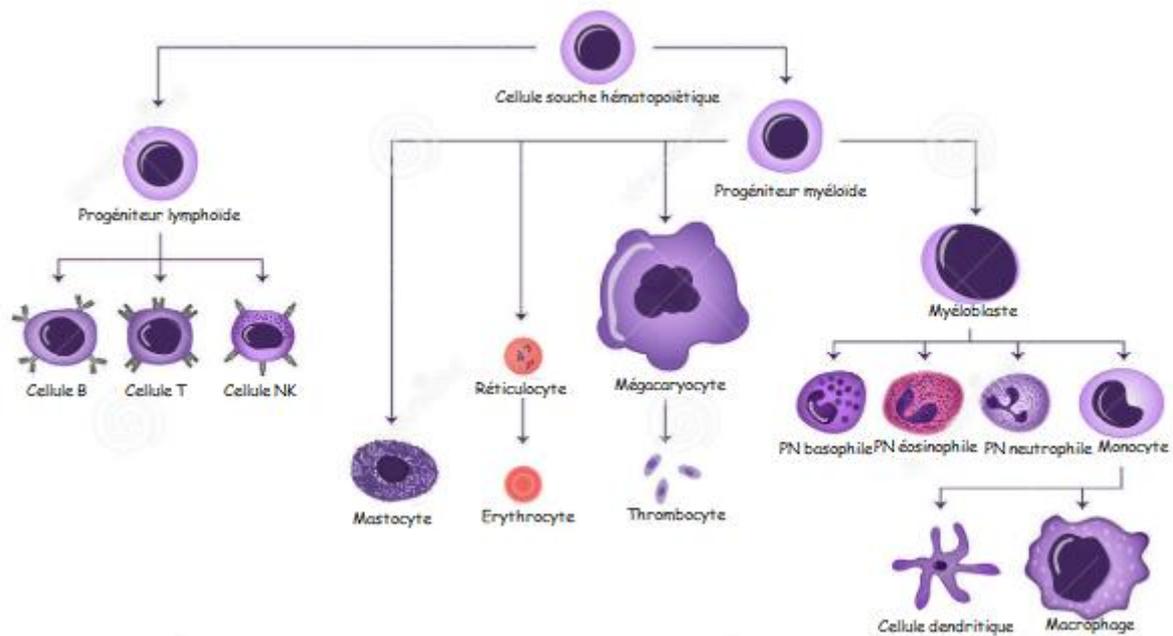
- La lignée lymphoïde, qui donne les différents lymphocytes.

Les lymphocytes sont des cellules sanguines, il en existe plusieurs types (3) :

- Les lymphocytes T représentent 70 % des lymphocytes circulants. Ils acquièrent leurs propriétés fonctionnelles dans le thymus et migrent préférentiellement dans les zones périfolliculaires des ganglions, de la rate et les formations lymphoïdes annexées aux muqueuses.

- Les lymphocytes B représentent environ 20% des lymphocytes circulants. Ils sont formés dans la moelle osseuse et constituent les zones folliculaires des organes lymphoïdes secondaires.

- Les cellules Natural Killer (NK) représentent 10% des lymphocytes du sang.



**Figure 1 : Schéma représentant les différentes cellules concernées par l'hématopoïèse. (4)**

### 2.1.1 Ganglion lymphatique

Les ganglions lymphatiques sont des petits organes réniformes qui appartiennent au système lymphatique. Quelques centaines sont répartis dans tout l'organisme et de façon symétrique. Ils ont un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire. Ce rôle est de filtrer la lymphe, un liquide clair, qui circule des tissus vers le sang. Ils permettent de débarrasser l'organisme des bactéries, virus ou autres corps étrangers. Les ganglions lymphatiques sont disposés en chaînes ou en amas. (5)

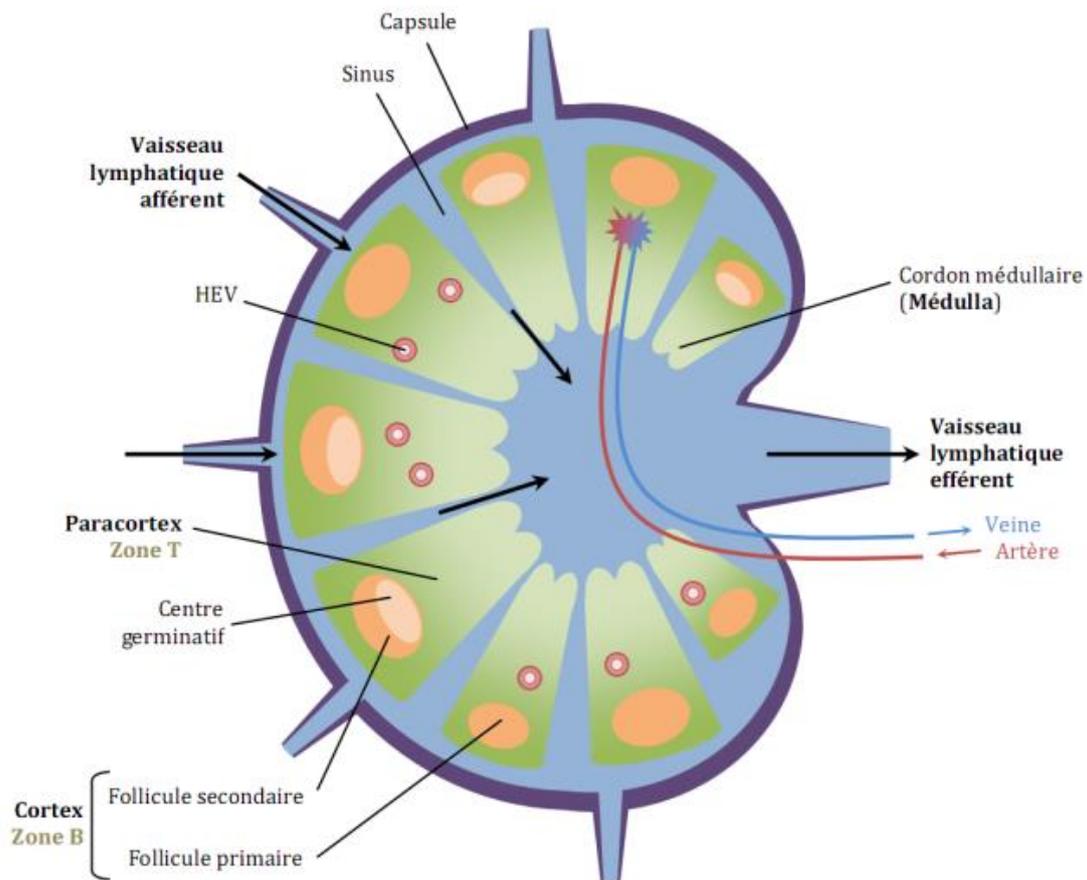
Certains ganglions sont superficiels et palpables au niveau de l'aîne, des aisselles ou encore du cou. D'autres sont plus profonds et visibles aux examens d'imagerie (scanner, imagerie par résonance magnétique) au niveau de l'abdomen ou de la poitrine.

- Anatomie :

Un ganglion lymphatique est constitué de tissu lymphoïde encapsulé. Il s'agit du tissu où les lymphocytes séjournent et se multiplient. Il est irrigué par des vaisseaux lymphatiques et des capillaires sanguins.

Le ganglion lymphatique est composé de plusieurs structures (de la périphérie vers le centre) (figure 2) :

- le sinus capsulaire où arrivent les antigènes via les vaisseaux lymphatiques ou sanguins,
- le cortex, où prolifèrent et se différencient les lymphocytes B. Ils y sont groupés en amas arrondis appelés follicules,
- le paracortex où se trouve les lymphocytes T,
- le hile d'où sort le vaisseau lymphatique efférent.



*Figure 2 : Schéma présentant l'anatomie du ganglion lymphatique. (6)*

- Physiologie :

Les ganglions lymphatiques déclenchent la réaction immunitaire de l'organisme face à une agression. En effet, les antigènes vont être acheminés par les vaisseaux lymphatiques aux ganglions lymphatiques.

Les lymphocytes possèdent des marqueurs qui vont permettre de reconnaître spécifiquement des antigènes : ils s'activent alors et se multiplient pour lutter contre cette agression antigénique et prennent des caractères immunologiques spécifiques. Les lymphocytes B activés se différencient en plasmocytes pour sécréter des anticorps dans la circulation sanguine : c'est l'immunité humorale.

Les lymphocytes T passent eux directement au niveau sanguin pour détruire les antigènes : c'est l'immunité cellulaire. D'autres lymphocytes (T et B) sont choisis pour faire office de lymphocytes mémoires et permettent à l'organisme de réagir plus rapidement face à un antigène avec lequel il aurait déjà été en contact. (5)

### **2.1.2 Lymphome Hodgkinien**

Aussi appelé Maladie de Hodgkin, le Lymphome Hodgkinien (LH) est caractérisé par la présence de cellules particulières appelées les cellules de Reed-Sternberg au sein d'un infiltrat lymphocytaire polymorphe et variable. Les cellules de Reed-Sternberg sont de grandes tailles et malignes, elles infiltrent les ganglions lymphatiques. Ces cellules différencient le lymphome hodgkinien de tous les autres types de lymphomes regroupés sous le terme générique de Lymphomes Malins Non Hodgkinien (LMNH) (tableau 1). (7)

### **2.1.3 Lymphome malin non hodgkinien**

Les LMNH sont un groupe d'hémopathies diverses qui se caractérisent par une prolifération maligne de cellules du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme. (1) (2)

Il existe une grande hétérogénéité de ces pathologies, qui se manifestent par de nombreuses présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et

cytogénétiques. La prise en charge thérapeutique et le pronostic sont différents en fonction du lymphome. (8)

**Tableau 1 : Particularités des LH et des LMNH. (7)**

	<b>Lymphome de Hodgkin</b>	<b>Lymphome Non Hodgkinien</b>
<b>Fréquence</b>	Incidence stable	- Incidence en augmentation depuis quelques années - 7 fois plus fréquent que le LH
<b>Terrain</b>	Sujet jeune (environ 25 ans) le plus souvent	- Sujet généralement plus âgé (âge médian 65 ans) - Rare mais possible chez le sujet jeune (dépend du type de LMNH)
<b>Facteurs de risque</b>		- Certains virus ou bactéries - Certains facteurs environnementaux - Composante héréditaire
<b>Clinique</b>	- Présentation habituelle : ADP sus-diaphragmatique (principalement cervicale mais aussi médiastinale) - Extension ganglionnaire de proche en proche - Plus spécifique du LH : un prurit ainsi que des douleurs à l'ingestion de l'alcool	- Présentation très variable selon le type de LMNH - Atteintes extra-ganglionnaires plus fréquentes - LMNH indolents à distinguer des LMNH agressifs
<b>Classification OMS</b>	- Cellules de Reed-Sternberg (CD15+ ; CD30+) - 2 grands types : Le LH classique (4 sous types), le plus fréquent, et le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (rare)	- Phénotype : B (85%) (CD20+) et T (15%) - Nombreux types histologiques différents - Cytogénétique et biologie moléculaire parfois nécessaires
<b>Stade Ann Arbor</b>	Le plus souvent localisé (sus-diaphragmatique)	Souvent disséminé
<b>Traitement</b>	- Stades localisés (I/II) : Chimiothérapie et radiothérapie - Stade étendus (III/IV) : Chimiothérapie seule - Arrêt du tabac (risque de second cancer important)	- Abstention/Surveillance pour les LMNH indolents de faible masse tumorale - CHOP ou R-CHOP le plus souvent (+/- greffe de cellules souches périphériques)
<b>Complications</b>	Surtout tardives post-thérapeutiques : - Non malignes : Infarctus, hypothyroïdie, etc... - Malignes : LMNH, cancer du sein, du poumon, etc...	Surtout précoces : - Syndrome compressif - Syndrome de lyse pour les LMNH agressifs - Infections (aplasie fébrile)
<b>Guérison</b>	Environ 90% (tous stades confondus)	Environ 50% (tous types histologiques confondus)

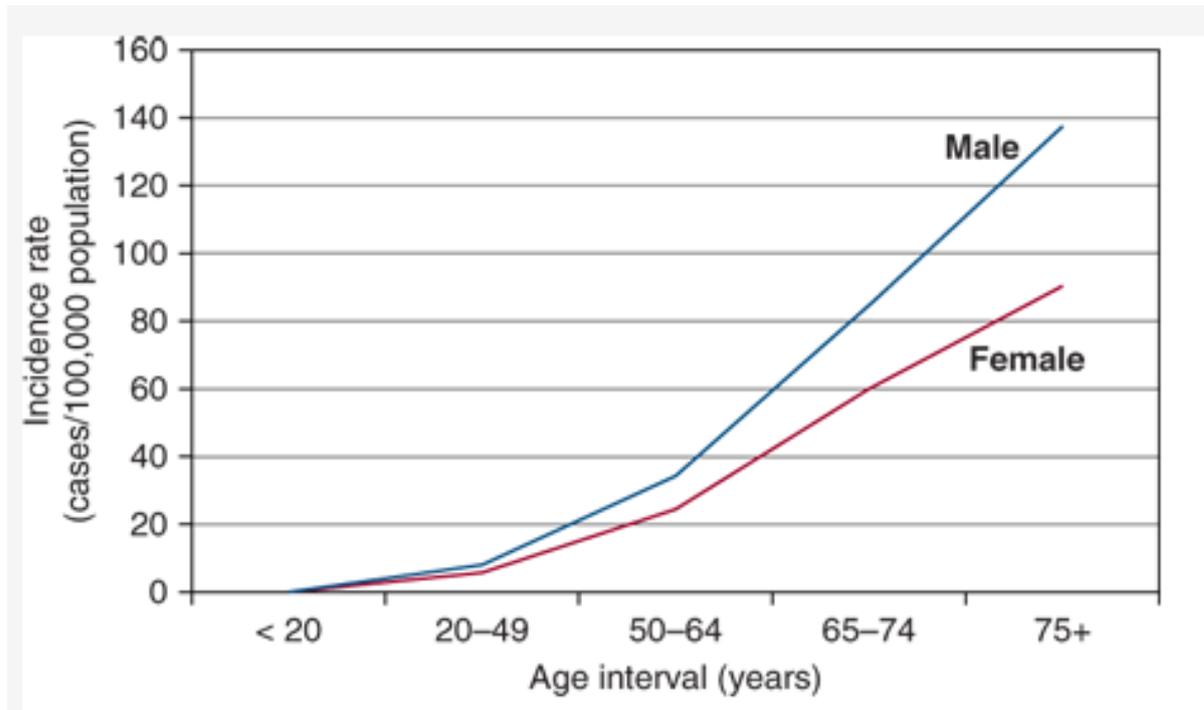
## **2.2 Immuno-histochimie**

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent des antigènes membranaires ou cytoplasmiques qui peuvent être identifiés par des anticorps monoclonaux. Ces antigènes sont des marqueurs, ou antigènes de différenciation, qui permettent de définir les stades de différenciation et de maturation des cellules lymphoïdes.

Les anticorps qui reconnaissent les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en Cluster de Différenciation (CD). Ainsi, les antigènes ou molécules CD19, CD20, CD22, CD79a, les chaînes lourdes, légères d'immunoglobulines et les protéines PAX5 sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD4, CD7, CD8 ainsi que les récepteurs des cellules T  $\alpha/\beta$  et  $\gamma/\delta$  sont eux associés aux lymphocytes T. (9)

## **2.3 Epidémiologie**

Les LMNH représentent un groupe de tumeurs malignes dont l'incidence est en forte hausse dans le monde depuis les dernières décennies. C'est une pathologie qui peut survenir à tout âge mais l'incidence est augmentée après 60 ans (figure 3). (10)  
(11)



*Figure 3 : Graphique représentant l'incidence des LMNH en fonction de l'âge chez l'homme et la femme. (12)*

L'incidence des LMNH a augmentée de manière significative ces dernières années, environ + 3,5 % par an, et a pratiquement doublé en vingt ans mais s'est actuellement stabilisée. (7)

Environ 10000 nouveaux cas et 4200 décès sont constatés, par an, en France. Il s'agit d'une pathologie plus fréquente chez l'homme que chez la femme, avec un sex-ratio de 1,5. (13) (14) (15).

Environ 85% des LMNH sont de phénotype B, contre seulement 15% de phénotype T chez l'adulte. (16)

Enfin, les LMNH représentent 85% des lymphomes, les 15% restants sont représentés par le LH. (17)

## **2.4 Facteurs de risque**

La survenue d'un LMNH pourrait être favorisée par certains facteurs de risque dont un grand nombre ont été identifiés ces dernières années. Cependant, ils n'ont qu'un faible rôle dans l'apparition de la pathologie. (18)

### **2.4.1 Facteur héréditaire**

Des études ont démontré qu'il existe une part d'hérédité dans certains LMNH. Il s'agit surtout des liens familiaux au premier degré (père, mère, frère, sœur ou enfant). (19) (20)

### **2.4.2 Facteur immunitaire**

Les patients immunodéprimés présentent un facteur de risque plus élevé que le reste de la population vis-à-vis du LMNH, que le déficit immunologique soit primitif ou acquis. (21)

Certaines infections virales augmentent le risque de LMNH comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'Epstein-Barr Virus (EBV) ou encore le virus de l'hépatite C. Certaines infections bactériennes, notamment par *Helicobacter Pylori*, augmentent également ce risque.

Un risque accru de développer un LMNH peut également être lié à certaines pathologies auto-immunes, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la polyarthrite rhumatoïde. (19) (20) (22)

### **2.4.3 Facteurs environnementaux**

L'exposition aux pesticides ou au trichloroéthylène, qui est un solvant permettant de dégraisser les métaux, mais encore les encres utilisées en imprimerie sont des facteurs qui sont susceptibles d'augmenter le risque de LMNH. Cependant des preuves doivent encore être apportées pour démontrer de façon certaine le lien entre ces facteurs et la survenue du LMNH. (23)

L'exposition solaire prolongée pourrait également, par les modifications immunitaires qu'elle peut provoquer, être un facteur de risque supplémentaire. (24)

## **2.5 Différents types de LMNH**

Sur le plan clinique, les LMNH d'évolution rapide, appelés lymphomes agressifs ou de haut grade, sont à distinguer des LMNH d'évolution lente, appelés lymphomes indolents ou de bas grade. Ceux-ci diffèrent par leur présentation, leur évolution, et leur prise en charge thérapeutique (tableau 2).

Le LMNH indolent n'est, en général, pas bien différencié. La tumeur a donc tendance à évoluer lentement. De ce fait les patients n'ont des symptômes de la pathologie qu'à un stade avancé de celle-ci. Par conséquent, l'envahissement des LMNH indolents est généralement important au moment du diagnostic. (25)

Dans la majorité des cas, aucun traitement n'est mis en place dans un premier temps chez les patients chez qui un LMNH indolent est diagnostiqué, une surveillance rapprochée est tout d'abord mise en place. (25)

Il est parfois possible d'observer une transformation de LMNH indolent mal différencié en LMNH modérément ou bien différencié et donc agressif, dans ce cas il sera mis en place un traitement intensif de façon plus urgente.

Les patients souffrant de LMNH indolent présentent peu d'altération de leur qualité de vie, certains n'ayant jamais recours à un traitement lors de la maladie. (25)

Les LMNH agressifs ont une évolution plus rapide que les lymphomes indolents. Ils sont modérément ou bien différenciés et la plupart du temps des symptômes apparaissent peu de temps après l'apparition de la maladie. Ils nécessitent un traitement intensif à partir du moment où le diagnostic est établi. Les lymphomes agressifs répondent en général bien aux traitements mis en place et les patients guérissent souvent de ces pathologies. En revanche les lymphomes agressifs qui découlent de la transformation de lymphomes indolents sont plus difficiles à traiter. (25)

Enfin les lymphomes indolents se présentent généralement sous forme de tumeurs bien circonscrites et qui ont tendance à refouler les tissus, alors que les lymphomes agressifs vont être plutôt infiltrants et ostéolytiques.

**Tableau 2 : Comparaison entre les LMNH indolents et agressifs. (7)**

<b>LNH</b>	<b>Indolents</b>	<b>Agressifs</b>
<b>Prototype</b>	Lymphome folliculaire	Lymphome diffus à grandes cellules
<b>Evolution</b>	Lente, sur plusieurs mois ou années	Rapide, en quelques semaines
<b>Etat général</b>	Conservé le plus souvent	Signes généraux fréquents
<b>Traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas toujours nécessaire d'emblée</li> <li>- Abstention-surveillance si faible masse tumorale</li> <li>- De type R-CHOP si forte masse tumorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toujours nécessaire d'emblée</li> <li>- De type R-CHOP + ponction lombaire prophylactique (injection intratéchale de méthotrexate) +/- autogreffe de cellules souches périphériques</li> </ul>
<b>Facteurs pronostiques</b>	FLIPI : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 60 ans</li> <li>- Stade III-IV</li> <li>- Hémoglobine &lt; 12 g/dL</li> <li>- Nombre d'aires ganglionnaires &gt; 4</li> <li>- LDH &gt; normale</li> </ul>	IPI : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 60 ans</li> <li>- Stade III ou IV</li> <li>- Plus d'un site extra-ganglionnaire</li> <li>- LDH &gt; normale</li> <li>- Score échelle ECOG &gt; ou = à 2</li> </ul>
<b>Guérison</b>	Exceptionnelle (mais survie médiane est de 10 ans)	Possible (environ 50% des cas)
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechutes constantes (de plus en plus rapprochées)</li> <li>- Transformation en lymphome agressif (3% par an)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Envahissement neuro-méningé</li> <li>- Syndrome de lyse sous traitement</li> </ul>

Suivant cette « classification clinique », les LMNH se répartissent en LMNH indolents et LMNH agressifs.

### 2.5.1 LMNH indolents

Les LMNH indolents représentent 40 à 50 % des LMNH : leur évolution est progressive, ils sont paucisymptomatiques, c'est-à-dire qu'ils présentent peu de symptômes. (11)

Les plus fréquemment rencontrés sont :

- Le Lymphome Folliculaire (LF)

Il représente 80 % des formes indolentes. C'est également la deuxième entité la plus fréquente parmi les LMNH après les Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB). (11)

Il s'agit d'un lymphome à lymphocytes B. Il survient généralement chez les adultes de plus de 50 ans, l'âge médian de diagnostic étant de 65 ans, et de façon préférentielle chez la femme plutôt que l'homme. (26)

Dans la majorité des cas, le lymphome folliculaire est diagnostiqué au stade III ou IV de la classification d'Ann Arbor. Le terme « folliculaire » fait référence à la façon dont les cellules se regroupent en amas dans un ganglion lymphatique ou d'autres tissus.

Dans 75% des cas, le LF se transforme en lymphome diffus à grandes cellules B qui est un type agressif de LMNH. (11)

- Le Lymphome de la Zone Marginale (LZM)

Les LZM représentent environ 10% de l'ensemble des lymphomes malins et entre 5 et 17% des LMNH chez l'adulte. (27)

Il s'agit d'un groupe de lymphomes dont les cellules proviennent de lymphocytes B normalement présents dans la zone marginale des follicules lymphoïdes secondaires. (28)

Ces cellules sont anatomiquement localisées au niveau d'organes lymphoïdes (rate et ganglions) et d'autres organes non lymphoïdes qu'il est possible de séparer en tissus lymphoïdes liés aux muqueuses ou tissus lymphoïdes non muqueux tels que la peau, l'orbite ou la dure-mère. Il en découle ainsi la reconnaissance de trois sous types de LZM individualisés par leur site d'envahissement (27) :

- les lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale ou lymphomes du Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT),
- les lymphomes spléniques de la zone marginale,
- les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale.

La fréquence respective de survenue des trois groupes est de 50 à 70% pour les lymphomes du MALT, 20% pour les lymphomes spléniques de la zone marginale et 10% pour les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale.

La plupart des cas surviennent chez des patients de plus de 60 ans mais il arrive qu'ils surviennent chez des patients plus jeunes de moins de 30 ans. (29)

Au niveau de leurs caractéristiques cliniques, les LZM se présentent de manière différente en fonction de leur site d'envahissement. Cependant, ils possèdent des similitudes, la plupart des patients vont conserver un bon état général et ne vont pas présenter de « symptômes B ». (27)

#### - Le lymphome du manteau

C'est un lymphome à lymphocytes B, il représente entre 5 et 10% des LMNH. Il prend naissance dans le bord externe d'un ganglion lymphatique appelé zone du manteau. Le lymphome à cellules du manteau affecte plus souvent l'homme que la femme, il est diagnostiqué habituellement après 50 ans. (11) (27)

En général, le lymphome à cellules du manteau est diagnostiqué au stade III ou IV de la classification d'Ann Arbor. Il s'est souvent propagé à d'autres ganglions lymphatiques, à la moelle osseuse, à la rate et au foie. Une localisation le long du tube digestif (tractus gastro-intestinal) est possible, dans ce cas il convient de parler de polypose lymphomateuse.

Le lymphome à cellules du manteau peut évoluer lentement, mais il existe également des variantes qui évoluent rapidement (dites agressives) appelées variante blastoïde et variante polymorphe.

## 2.5.2 LMNH agressifs

Les LNH agressifs représentent 50 à 60% des LMNH, ils sont symptomatiques et s'installent puis évoluent rapidement s'ils ne sont pas traités. (11)

Les plus fréquemment rencontrés sont :

- Le lymphome diffus à grandes cellules B

Il s'agit de la forme la plus fréquente de LMNH et représente environ un tiers de l'ensemble des lymphomes et 60% des LMNH. L'âge médian lors du diagnostic est de 60 ans. Bien qu'il soit plus fréquent chez l'adulte, il peut aussi survenir chez l'enfant. (27) (30) (31)

Il se caractérise par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale. Les aspects cytologiques peuvent être très variables. L'oncoprotéine Bcl-2 (gène anti-apoptotique) est positive dans 30 à 50% des cas et serait un critère de mauvais pronostic. (30)

Ces lymphomes agressifs prennent le plus souvent naissance dans les ganglions lymphatiques mais parfois les cellules cancéreuses apparaissent dans d'autres organes, ce sont les formes extra-ganglionnaires, qui représentent 40% des cas de LDGCB. (31)

Les LDGCB sont localisés dans 30 à 40% des cas et disséminés dans 60 à 70% des cas au moment du diagnostic. Ils sont souvent utilisés comme modèle pour le traitement des autres LNH en raison de leur fréquence importante. (32)

- Le lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est un lymphome à cellules B de malignité élevée. Il a été décrit pour la première fois en Afrique où il a été appelé le lymphome de Burkitt endémique. Quand il a été diagnostiqué dans d'autres régions du globe, comme aux Etats-Unis ou en Europe, il a été nommé lymphome de Burkitt sporadique. Il s'agit d'un lymphome diagnostiqué chez les patients atteints par le VIH ou par l'EBV. (20) (33)

Le lymphome de Burkitt concerne d'avantage les hommes que les femmes et il peut toucher les adultes comme les enfants.

Il est spontanément très agressif. Toutefois, le pronostic après traitement est généralement favorable. (33)

## **2.6 Signes cliniques**

### **2.6.1 Signes cliniques généraux**

Ils sont variables et environ 30% des patients présentent des symptômes. Dans ces cas, il est possible d'observer les signes cliniques suivants qui peuvent être nommés « symptômes B » (14) :

- de la fièvre isolée, prolongée et non expliquée par une cause infectieuse,
- une asthénie,
- des sueurs abondantes principalement nocturnes,
- un amaigrissement significatif récent (plus de 10% du poids initial),
- des démangeaisons (prurit) sans lésion de la peau.

### **2.6.2 Adénopathies**

L'adénopathie (ADP) est l'état pathologique d'un ganglion lymphatique dont la cause peut être d'origine inflammatoire, infectieuse ou tumorale.

Elle se caractérise par une adénomégalie (augmentation de volume des ganglions). Les adénopathies superficielles (nuque, cou, aisselle, aine) sont palpables à l'examen clinique.

Lorsqu'elles sont d'origine inflammatoire ou infectieuse, elles sont plutôt molles, douloureuses et la peau qui les recouvre est souvent rouge et chaude.

Lorsqu'elles sont d'origine tumorale, elles sont dures, sans augmentation de la chaleur locale et sont fixées par rapport aux plans profonds.

Les adénopathies profondes (thorax, abdomen) ne peuvent être mises en évidence qu'à l'aide de l'imagerie médicale (radiographie du thorax, échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons). Les adénopathies profondes peuvent être à l'origine de symptômes des organes périphériques qui se retrouvent comprimés. (27)

Le LMNH peut toucher tout l'organisme et donc se manifester par des symptômes cliniques et biologiques très variés. Cependant, certains tableaux sont plus importants ou fréquents notamment en terme d'adénopathies périphériques (inguinales, thoraciques, cervicales, etc). Elles sont d'autant plus suspectes si (11) :

- taille supérieure à 2 cm,
- non douloureuse,
- non inflammatoire, ferme, adhérente aux plans superficiels et profonds,
- non satellite d'une porte d'entrée infectieuse,
- non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire,
- ancienneté supérieure à 1 mois,
- accompagnée d'une splénomégalie et potentiellement d'une hépatomégalie.

Il est également possible de retrouver des adénopathies profondes au niveau médiastinal, lombo-aortique, mésentérique mais aussi hépatique et splénique.

### **2.6.3 Syndrome tumoral**

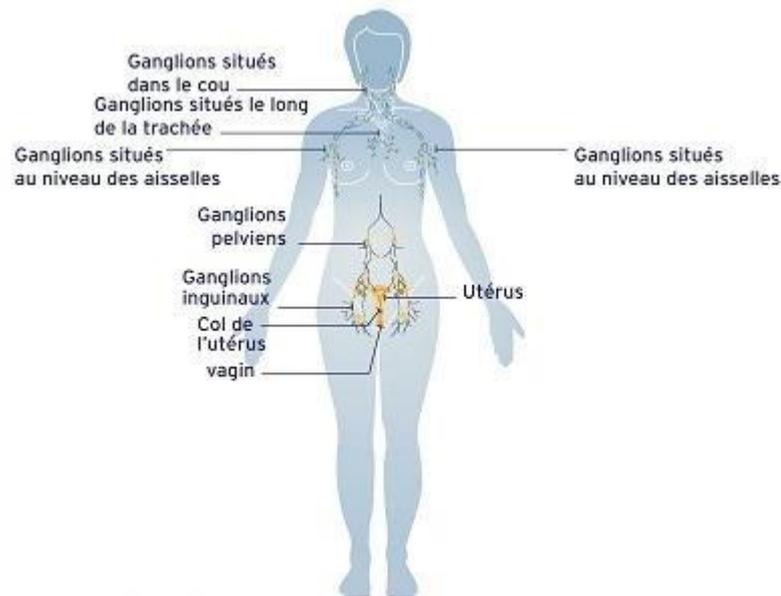
Le syndrome tumoral est un signe d'appel en cancérologie qui est lié soit à une tumeur primitive ou à un retentissement loco-régional au voisinage d'une tumeur, soit à l'envahissement métastatique d'une tumeur.

Pour le LMNH, l'atteinte est souvent étendue, ne suivant pas une extension de proche en proche. (7)

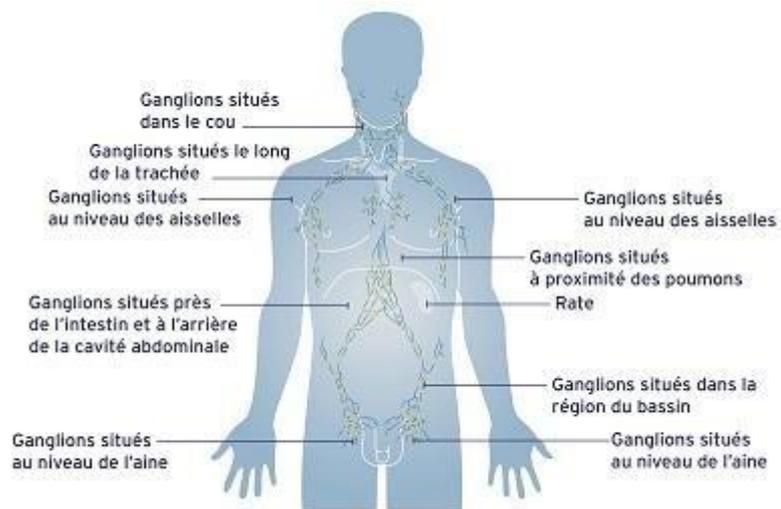
#### **2.6.3.1 Ganglionnaire**

Les ganglions lymphatiques sont répartis sur l'ensemble du corps (figures 4 et 5). Il en existe de nombreux au niveau de la tête et du cou, certains se situent superficiellement et sont donc accessibles à la palpation en cas d'adénopathie, d'autres sont plus profonds (figure 6). Le siège du LMNH peut être un ganglion et dans ce cas il est possible de parler de syndrome tumoral ganglionnaire. Les ganglions sont

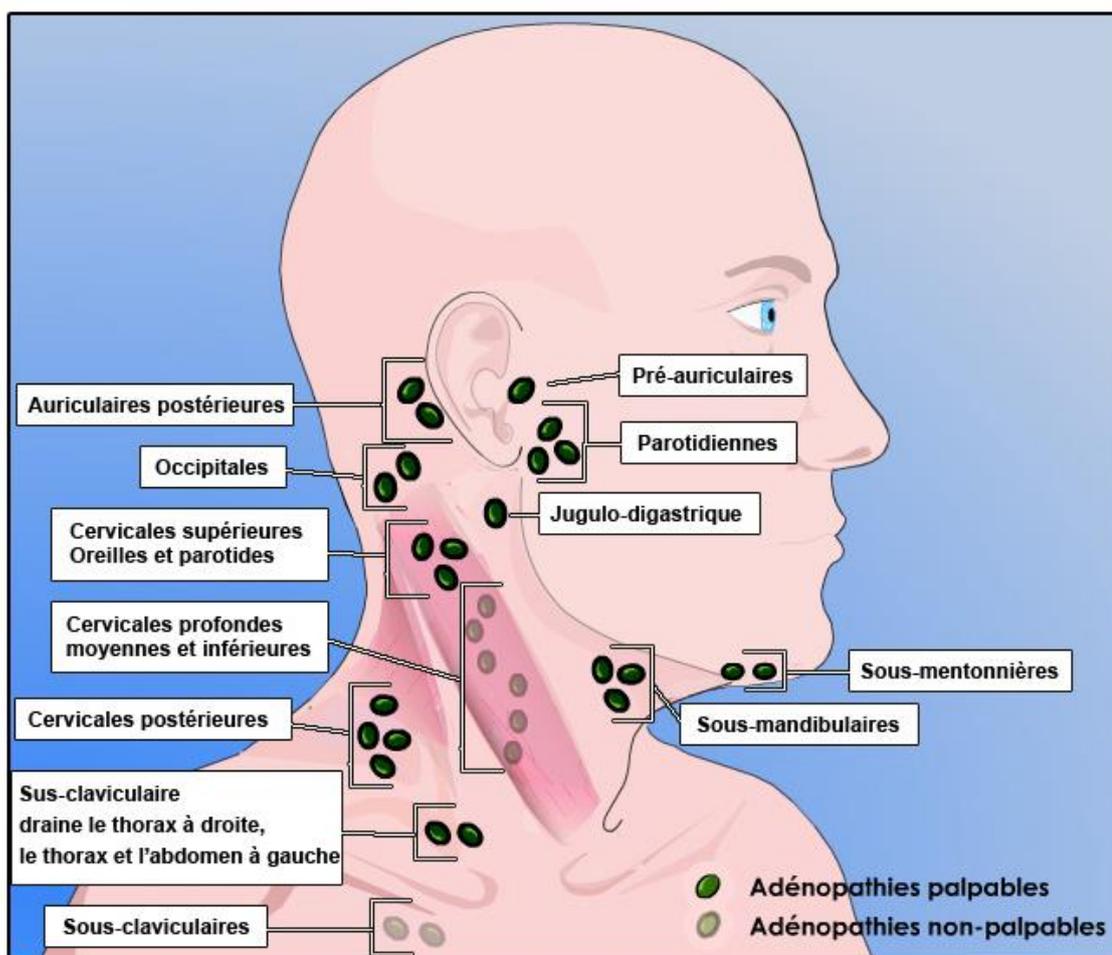
la localisation préférentielle des lymphomes, cependant ils peuvent toucher d'autres organes. Environ 70% de localisation ganglionnaire initiale sont à dénombrer. (34)



*Figure 4 : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques chez la femme.*  
(35)



*Figure 5 : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques chez l'homme.*  
(35)



*Figure 6 : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques de la tête et du cou. (36)*

### **2.6.3.2 Extra-ganglionnaire**

Les lymphomes ont la particularité de toucher tous les organes par leur capacité à se développer dans le tissu lymphoïde. Il s'agit de MALT lorsque la prolifération lymphomateuse provient du tissu lymphatique associé aux muqueuses et de Bronchial Associated Lymphoid Tissue (BALT) lorsqu'il provient des bronches.

Les principaux organes atteints sont le tube digestif, la peau, les amygdales, la rate, la moelle osseuse. (20)

Il peut donc y avoir des symptômes propres à l'organe atteint en fonction de la localisation du LMNH.

Au niveau de la sphère Oto-Rhino-Laryngologique (ORL), plus de la moitié des LMNH siègent au niveau de l'anneau de Waldeyer et plus spécifiquement au niveau des tonsilles palatines par leur richesse en tissu lymphoïde. (14)

#### **2.6.4 Signes cliniques buccaux**

La localisation ORL du LMNH est la deuxième localisation extra-ganglionnaire la plus atteinte après le tractus digestif. La cavité buccale, le maxillaire et la mandibule ne représentent que 2 à 3 % des sites extra-ganglionnaires. (16)

Le LMNH peut siéger au niveau de la cavité buccale. Il existe un grand polymorphisme d'expressions et une grande variabilité des symptômes, sans signe pathognomonique.

Au niveau sémiologique, des symptômes peu spécifiques aux lymphomes sont retrouvés comme (16) :

- une tuméfaction,
- des douleurs,
- des mobilités dentaires,
- une possible hypoesthésie du nerf maxillaire (V2) ou du nerf mandibulaire (V3),
- des ulcérations de la muqueuse,
- un trismus.

C'est pourquoi le diagnostic de pathologie d'origine dentaire ou parodontale est le plus souvent mis en avant dans un premier temps. De plus, dans la plupart des cas, les images radiographiques associées, panoramiques ou rétro-alvéolaires, évoquent des lésions péri-apicales dentaires ou des lésions parodontales et rarement des images osseuses lytiques, mal limitées, qui pourraient être évocatrices d'une pathologie maligne.

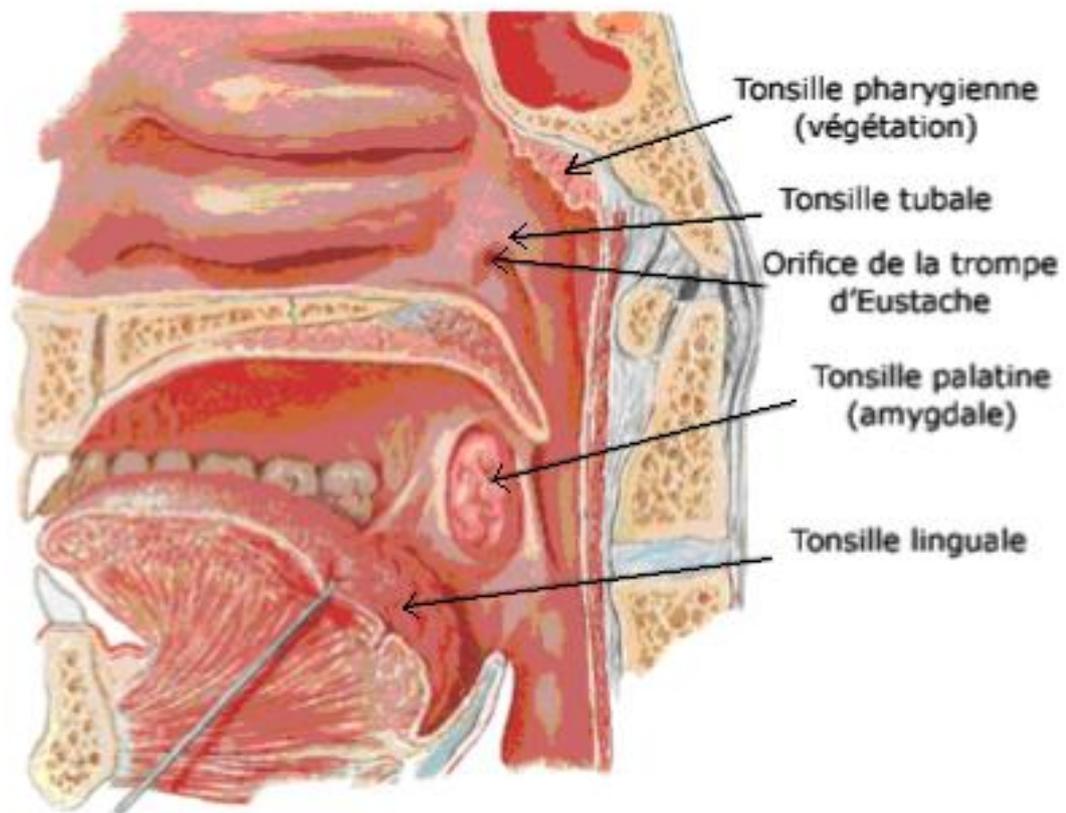
Ce n'est en général que devant une aggravation des symptômes ou la persistance de douleur malgré un traitement initial bien conduit, qu'un examen histologique, issu d'une biopsie, révèle le diagnostic de LMNH. (16)

### **2.6.4.1 Anneau de Waldeyer**

Au niveau de la sphère ORL se trouve l'anneau ou grand cercle lymphatique de Waldeyer. Il se situe à l'entrée des voies aérodigestives supérieures. Il représente une partie importante du système lymphoïde périphérique, à côté des ganglions lymphatiques, de la rate et des formations lymphoïdes du tube digestif. C'est la première barrière de défense contre les germes inhalés ou ingérés. (37)

Il est constitué par (figure 7) :

- Les amygdales (tonsilles) palatines, au niveau de l'isthme du gosier. Ce sont les plus volumineuses. Elles se trouvent de part et d'autre de la paroi latérale de l'oropharynx, à la limite de la partie postérieure de la cavité buccale, entre les arcs palato-glosse et palato-pharyngien. La muqueuse buccale de la partie visible des tonsilles palatines est constituée de tissu épithélial et prolonge celui de la cavité buccale. Chaque tonsille est composée de lobes d'amas de tissu lymphoïde recouverts par un épithélium pavimenteux stratifié et est revêtue par un prolongement de la muqueuse pharyngée. Leur vascularisation est assurée par des branches de l'artère carotide externe. (37)
- L'amygdale pharyngée au niveau du rinopharynx. Le rinopharynx est la partie du pharynx située au-dessus d'un plan passant par le palais dur, il présente sur ses faces latérales l'orifice tubaire, il répond en avant par les choanes aux fosses nasales. En arrière, il répond au rachis au travers du plan prévertébral qui contient des formations lymphoïdes. (37)
- L'amygdale linguale, au niveau de la base de la langue. (37)
- L'amygdale tubale située au niveau de l'orifice de la trompe d'Eustache. (37)



*Figure 7 : Coupe sagittale présentant les différentes structures formant l'anneau de Waldeyer. (38)*

#### **2.6.4.2 Différentes atteintes tissulaires de la localisation buccale du LMNH**

Les LMNH extra-ganglionnaires buccaux sont rares et touchent habituellement le palais, la mandibule, la muqueuse buccale, le plancher buccal et la gencive. (39) Ils peuvent affecter l'ensemble de la cavité buccale mais siègent le plus souvent au maxillaire. Il est cependant rare de trouver des LMNH extra-ganglionnaires à localisation gingivale. (16)

Les signes d'appels cliniques sont peu spécifiques, généralement sont retrouvés (40) :

- une tuméfaction localisée ou diffuse des tissus mous (figures 8 et 9),
- des ulcérations (figure 10) ou des modifications de pigmentation des muqueuses,
- des douleurs,
- des paresthésies ou anesthésies des muqueuses,
- des mobilités dentaires,
- un trismus.



*Figure 8 : Localisation buccale du LMNH au niveau du fond de vestibule. (41)*



*Figure 9 : Localisation buccale du LMNH au niveau de la crête alvéolaire mandibulaire gauche. (15)*



*Figure 10 : Localisation buccale du LMNH au niveau de la muqueuse jugale. (41)*

## **2.7 Diagnostic**

### **2.7.1 Orientation diagnostique**

Il faut penser à évoquer un LMNH devant une ou des adénopathies périphériques fermes, indolores et persistantes mais après avoir éliminé une pathologie infectieuse ou une cause systémique. (11)

Dans près de deux cas sur trois, le mode de révélation des LMNH est ganglionnaire. Selon l'étude de Picard et al, les localisations de la sphère ORL siègent la plupart du temps au niveau de l'anneau de Waldeyer (63% des cas) avec une location préférentielle au niveau des tonsilles palatines. Les localisations au niveau de la cavité buccale représentent 12% des cas, toutes structures anatomiques confondues. Il s'agit généralement de LMNH à grandes cellules. (14)

### **2.7.2 Diagnostic positif**

Devant une adénopathie persistante et non expliquée, il faut procéder à une analyse histologique issue de :

- La cytoponction à l'aiguille fine

Pour une adénopathie superficielle, un prélèvement cytologique à l'aiguille fine peut être réalisé. Cet examen est entrepris en première intention pour une orientation

diagnostique rapide et permet d'orienter le choix des examens complémentaires. La cytoponction est réalisée à l'aide d'une aiguille fine et courte, sans aspirer, et permet de recueillir des sucs ganglionnaires pour réaliser des frottis qui seront analysés après avoir été séchés à l'air et colorés. (42)

- La biopsie

Il s'agit d'un examen indispensable au diagnostic. Elle permet de mettre en évidence les cellules cancéreuses ainsi que leur taille et donc d'identifier le type de lymphome. Elle consiste en l'analyse histologique et anatomo-pathologique d'un prélèvement chirurgical d'une portion du tissu ou de l'organe à analyser, en l'occurrence du ganglion lymphatique, du tissu lymphoïde ou de la lésion extra-ganglionnaire atteints. (20)

La méthode de diagnostic repose sur un immunophénotypage sophistiqué et éventuellement sur la cytogénétique. Le fragment prélevé doit être de taille suffisante et surtout la biopsie doit être réalisée dans de bonnes conditions avec congélation partielle. (20)

Selon F. Drouet et al, des prélèvements de tailles suffisantes doivent être réalisés afin de pouvoir les échantillonner, car il convient d'adresser (13) (20) :

- un fragment principal fixé et inclus en paraffine au service d'anatomo-pathologie pour réaliser une analyse histo-pathologique du tissu prélevé avec immuno-phénotypage,
- un fragment sera congelé pour le laboratoire de biologie moléculaire,
- un fragment frais au laboratoire de cytogénétique,
- un fragment mis en culture au laboratoire de bactériologie.

Le diagnostic ainsi obtenu suite à l'analyse histo-pathologique du tissu prélevé doit impérativement se référer à l'actuelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (1)

### 2.7.3 Diagnostics différentiels

Du fait de la grande diversité de manifestations possibles et de leur grande potentialité de localisation, le LMNH est difficile à évoquer en première intention devant une lésion de la cavité buccale. Il existe d'autres pathologies, bénignes ou malignes, où l'hypothèse diagnostique de LMNH peut être évoquée : (30) (39) (43)

- Le carcinome épidermoïde

Ce carcinome est un sous-type histologique fréquent de tumeur car il représente à lui seul 95% des tumeurs de la cavité buccale (figure 11). Le facteur de risque principal est l'intoxication alcoolo-tabagique. (44)



*Figure 11 : Forme bourgeonnante de carcinome épidermoïde. (45)*

- L'ostéite ou l'ostéomyélite

Ce sont des pathologies inflammatoires des tissus osseux qui peuvent toucher la mandibule. En cas d'atteinte corticale, il s'agit d'une ostéite et d'une ostéomyélite en cas d'atteinte médullaire. (46)

- La sialométaplasie nécrosante

La sialométaplasie nécrosante est une pathologie rare des glandes salivaires d'origine inflammatoire (figure 12). Le plus souvent revêt un aspect ulcéro-nécrotique. (47)



*Figure 12 : Sialométaplasie nécrosante siégeant au niveau du palais. (47)*

- Une pathologie parodontale

Parfois les parodontites agressives localisées ou les parodontites ulcéro-nécrotiques peuvent avoir l'aspect d'une lésion pouvant faire évoquer un LNH du fait des ulcérations et des mobilités dentaires qu'il peut occasionner. (30) (48)

## **2.8 Bilan d'extension**

Une fois le diagnostic posé, il faut procéder à l'exploration clinique de l'envahissement du lymphome. Ce bilan d'extension est indispensable et permet d'apprécier les localisations de la pathologie pour décider du traitement à mettre en place. Il permet également de connaître la taille de la tumeur mais aussi de savoir si d'autres atteintes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires existent. Le pronostic dépend de ce bilan d'extension et de la nature du lymphome. (13)

Dans un premier temps, l'interrogatoire ainsi que l'examen clinique du patient permettent de connaître ses antécédents, son motif de consultation, les premiers symptômes et signes cliniques de la pathologie mais aussi d'apprécier les éventuels « symptômes B ». (20)

Les principales aires ganglionnaires superficielles sont palpées lors de cet examen à la recherche d'éventuelles adénopathies. Le thorax et l'abdomen sont également examinés à la recherche d'une tuméfaction ou d'un gonflement anormal qui pourrait signaler la présence d'un refoulement d'organe dû à une adénopathie.

L'interrogatoire permet également de mettre en évidence des paralysies ou anesthésies de certaines régions du corps.

L'appréciation clinique de l'état général du patient est également évaluée. Pour cela, l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est utilisée (tableau 3), elle a été reprise par l'OMS sous le nom de score de performance OMS. Il s'agit d'une échelle semi-quantitative simple et reproductible. (20)

*Tableau 3 : Echelle ECOG reprise par l'OMS. (20)*

<b>Score</b>	<b>Activité</b>
<b>0</b>	Activité normale
<b>1</b>	Présence de symptômes mais poursuite d'une activité
<b>2</b>	Incapacité de travailler. Alitement dans la journée mais moins de 50% du temps
<b>3</b>	Alitement de plus de 50% de la journée
<b>4</b>	Alitement permanent

### **2.8.1 Imagerie**

L'imagerie médicale est indispensable et fait partie intégrante du bilan d'extension des LMNH. Les LMNH qui siègent au niveau de la sphère ORL se présentent sous des formes très variables au niveau de l'imagerie médicale. Cependant, certains éléments peuvent aider à les différencier d'autres entités pathologiques fréquentes. (49)

L'imagerie permet d'apprécier le volume de la tumeur et permet dans certains cas de guider la biopsie. Elle peut être utilisée à différents stades de la pathologie, c'est à dire à des fins diagnostiques, lors de la surveillance ou la rémission du LMNH.

Les examens d'imagerie médicale les plus utilisés sont l'échographie, le scanner, appelé aussi Tomodensitométrie (TDM), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), la Tomographie par Emission de Positons (TEP).

### **2.8.1.1 Radiographie du thorax**

Il s'agissait d'un examen de référence et de première intention dans le bilan d'extension des LMNH, de moins en moins utilisé aujourd'hui grâce à l'apport de nouvelles techniques d'imagerie médicales. (50) (51) Elle permet de calculer le rapport M/T (diamètre maximum du médiastin par rapport au diamètre maximum du thorax au niveau des vertèbres T5-T6) qui est un critère important pour le pronostic en cas d'atteinte médiastinale, le critère de normalité de ce rapport doit être inférieur à 0,35. (7)

### **2.8.1.2 Echographie**

En cas d'adénopathie ou de masse cervicale, il s'agit d'un examen de première intention qui permet d'étudier son échostructure et sa vascularisation. Il s'agit d'un examen simple, rapide, non invasif, peu coûteux et non irradiant. (51)

Les cytoponctions à l'aiguille fine peuvent être réalisées conjointement à une échographie pour plus de précision dans le geste.

Lors du bilan d'extension, l'échographie permet l'étude du foie, de la rate ou des ganglions abdominaux profonds. (51)

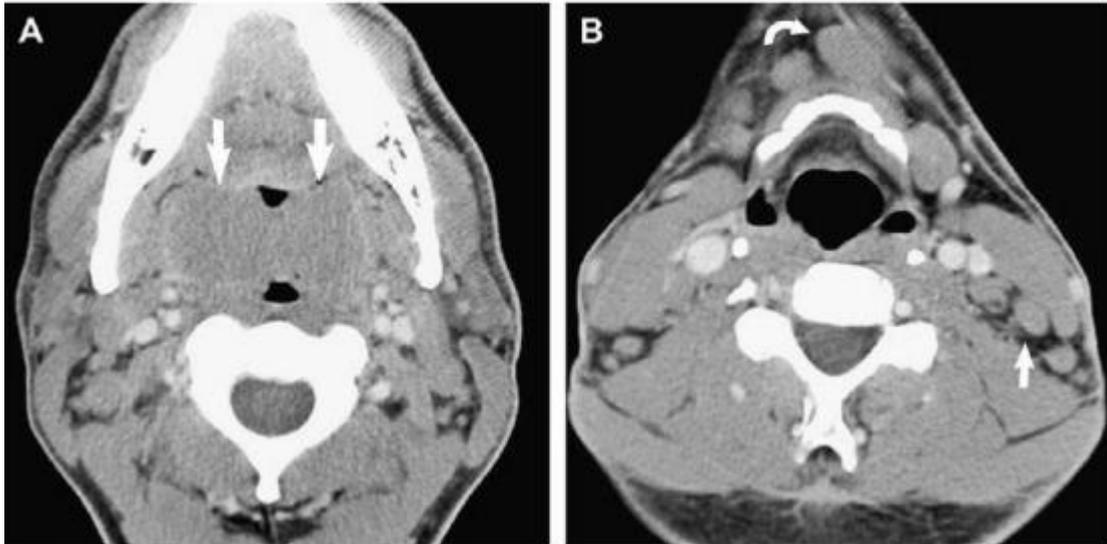
### **2.8.1.3 Tomodensitométrie**

Il s'agit de l'examen d'imagerie médicale de référence dans le bilan d'extension des LMNH. Un produit de contraste est utilisé lorsque cela est possible pour obtenir de meilleurs clichés (figure 13). (50)

La TDM permet d'obtenir des images précises en trois dimensions ce qui permet d'objectiver de manière très fiable la taille des adénopathies ou des tumeurs ainsi que leur localisation et de pouvoir comparer leur évolution à différents stades du traitement.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée systématiquement à la recherche d'autres localisations du LMNH pour évaluer son éventuelle extension ganglionnaire ou viscérale. (49)

En cas d'atteinte de la sphère ORL, une TDM cervicale peut être nécessaire en plus de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne afin d'objectiver au mieux l'atteinte initiale. (49)



**Figure 13 : TDM d'un LMNH siégeant au niveau des tonsilles palatines. A : Coupe axiale avec produit de contraste révélant une augmentation de taille des tonsilles palatines de façon bilatérale. B : Coupe axiale révélant différentes adénopathies. (52)**

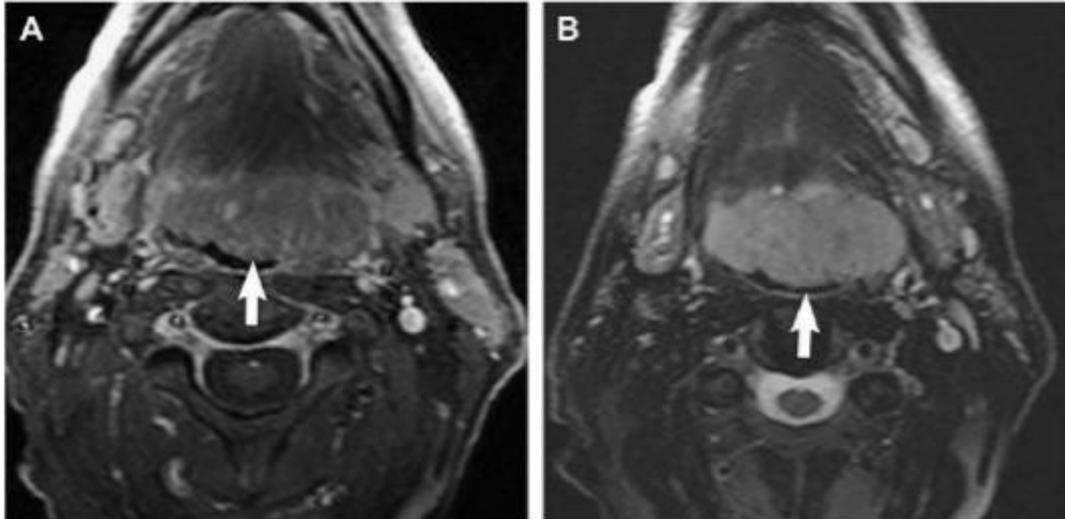
#### **2.8.1.4 IRM**

C'est l'examen de choix pour visualiser les tissus mous. L'IRM permet une exploration des chaînes ganglionnaires de façon complète.

Son principe repose sur la résonance magnétique nucléaire et permet d'obtenir des images selon deux plans de coupe, axial et coronal, afin de visualiser précisément les adénopathies. Deux séquences de base sont utilisées, T1 et T2 en fonction du signal. Un produit de contraste peut, comme pour la TDM, être utilisé, il s'agit du gadolinium.

Dans le cas de lymphomes particulièrement localisés, notamment au niveau cérébral ou osseux, l'IRM a un rôle supérieur au scanner pour la détection des lésions. (50)

Au niveau ORL, l'IRM est utilisée dans les localisations extra-ganglionnaires pour visualiser les tissus mous plus en détails qu'avec la TDM (figure 14). Cependant, l'IRM est peu utilisée en examen de routine pour les lymphomes du fait de l'accès limité à ces dispositifs d'imagerie médicale. (51)



*Figure 14 : IRM d'un LMNH siégeant au niveau des tonsilles linguales. A : coupe axiale après injection de gadolinium en séquence pondérée T1. B : Coupe axiale en séquence pondérée T2. (52)*

#### **2.8.1.5 TEP-Scanner**

La TEP repose sur le principe de l'émission de positons par un traceur isotopique qui est le fluorodésoxyglucose-(18F) (FDG). Il s'agit d'une molécule analogue au glucose qui va venir se fixer sur les cellules tumorales qui, pour assurer leur métabolisme, consomment une grande quantité de glucose, leur principal substrat énergétique. (53)

A l'heure actuelle, la TEP est devenue un examen d'imagerie médicale indispensable dans la prise en charge des LMNH et dans leur suivi. (54)

L'utilisation de la TEP couplée à la TDM est en constante augmentation ces dernières années dans la prise en charge des LMNH. Un TEP-scanner est d'ailleurs réalisé la plupart du temps avant la mise en place du traitement pour s'assurer que les lésions tumorales fixent bien le FDG et pour permettre d'avoir une référence lors du traitement. (55)

Cet examen est complémentaire à la TDM car il permet la détection de siège ganglionnaire de petite taille mais aussi pour les atteintes hépatiques et spléniques. (56)

Enfin, des modèles d'imagerie des atteintes lymphomateuses de la tête et du cou ont été décrits. Ils distinguent (52) :

- Type 1 : atteinte uniquement ganglionnaire
  - Type 1A : atteinte unilatérale
  - Type 1B : atteinte bilatérale
- Type 2 : atteinte uniquement extra-ganglionnaire
  - Type 2A : atteinte concerne l'anneau de Waldeyer
  - Type 2B : atteinte ne concerne pas l'anneau de Waldeyer
- Type 3 : atteinte ganglionnaire et extra-ganglionnaire
  - Type 3A : atteinte de l'anneau de Waldeyer associée à une adénopathie
  - Type 3B : atteinte extra-lymphatique associée à une adénopathie
- Type 4 : lymphome à localisations extra-ganglionnaires multiples
  - Type 4A : pas d'adénopathie associée
  - Type 4B : présence d'adénopathies

### **2.8.2 Bilan biologique et histologique**

Ces examens sont réalisés pour apprécier l'impact du lymphome sur l'organisme ainsi que pour préciser le pronostic.

- Pour le bilan biologique :
  - Numération de la Formule Sanguine (NFS)

Elle permet de mettre en évidence une éventuelle anomalie au niveau du nombre des cellules sanguines circulantes, à savoir une anémie, une thrombopénie, une leucopénie ou encore des cellules lymphomateuses circulantes ce qui signifie une atteinte médullaire.

Chez les patients atteints de LMNH, une anémie est fréquemment retrouvée. (20)

- Ionogramme, une créatininémie, une uricémie

Pour mettre en évidence un éventuel retentissement fonctionnel, particulièrement pour les LMNH agressifs. (20)

- Electrophorèse des protéines

Elle sert à doser le taux d'albumine qui est le reflet de la pathologie sur l'état nutritionnel du patient. (20)

- Dosage de la Lactate Déshydrogénase (LDH) sérique et de la bêta2-microglobuline

Il s'agit d'un très bon marqueur pour connaître l'agressivité du lymphome. Un taux de LDH élevé signifie souvent qu'il s'agit d'un LMNH de type agressif. Le dosage de la LDH et de la bêta2-métaglobuline permettent également de statuer sur le pronostic du lymphome. (57)

- Bilan hépatique et rénal

Pour évaluer la fonction hépatique et rénal et ainsi limiter le dosage pour les traitements si le métabolisme s'effectue au niveau de l'un ces organes. (20)

- Sérologies virales

Notamment pour le VIH et les hépatites B et C mais aussi pour l'EBV. (20)

- Pour le bilan histologique :

- Biopsie ostéo-médullaire

A la recherche d'un envahissement médullaire du LMNH. Elle peut être réalisée en même temps que la biopsie tumorale si celle-ci nécessite une anesthésie générale. Elle est réalisée au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure. (20)

- Ponction lombaire

A la recherche d'une atteinte méningée. Elle n'est réalisée que dans les cas de lymphomes agressifs. (1)

## **2.9 Classifications**

Il existe plusieurs classifications qui permettent de classer les LMNH selon des différences morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques ou encore en fonction de leur stade d'extension.

### **2.9.1 Classification de l'OMS**

La classification des LMNH a subi de nombreuses révisions avant d'arriver à la classification actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé qui date de 2016 (figure 15) et qui est utilisée aujourd'hui, il s'agit d'une révision de la première classification de 2001 déjà révisée en 2008.

Elle reprend deux grands types de lymphomes, à savoir les lymphomes issus de la lignée lymphocytaire B et ceux issus de la lignée lymphocytaire T/NK.

Elle permet de classer les lymphomes selon leur aspect, leur vitesse d'évolution, leurs caractéristiques immunologiques et génétiques dans le but de mettre en place le traitement le plus approprié.

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoïdes
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané</i>
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	<i>Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*</i>
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>	<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*</i>
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodénal*	<i>Lymphome T folliculaire*</i>
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-
Lymphome à cellules du manteau	<i>Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*</i>
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)	
de type B du Centre germinatif*	
de type Activé B*	
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	
DLBCL primitif du système nerveux central	
DLBCL primitif cutané, de type jambe	
DLBCL EBV+, NOS*	
<i>Ulcère cutanéomuqueux EBV+*</i>	
DLBCL associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)	
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	
Lymphome à grandes cellules B ALK positif	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome des séreuses	
<i>DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*</i>	
Lymphome de Burkitt	
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q</i>	
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*	
Lymphome B de haut grade, NOS*	
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	

Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde

Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

Les Entités provisoires sont en italique; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (\*).

Figure 15 : Classification OMS révisée en 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde. (58)

## 2.9.2 Classification d'Ann Arbor

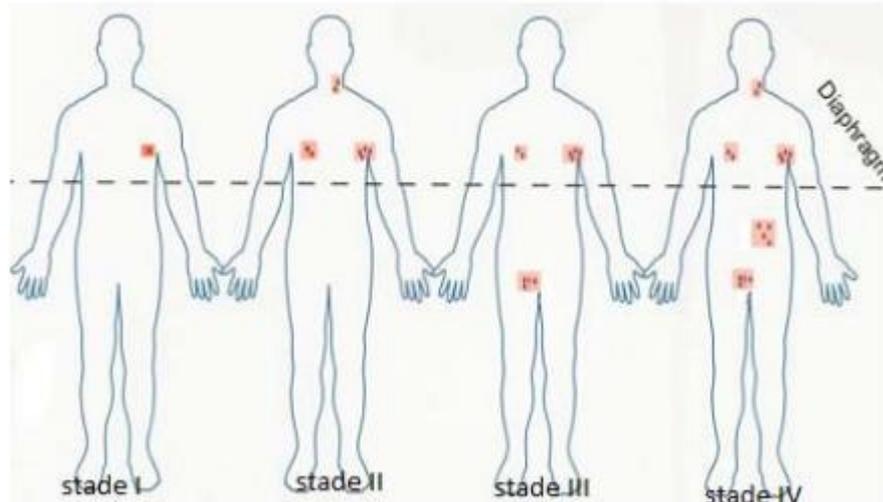
Cette classification est utilisée pour définir le degré d'extension des lymphomes. Elle est issue d'un rassemblement d'experts en hématologie américains, allemands, anglais et français à Ann Arbor dans le Michigan en 1971. Elle a été modifiée par la suite en 1988 à Cotswolds, d'où le nom de classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds.

Elle comporte 4 stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes et leur localisation par rapport au diaphragme (figure 16). (13)

- **Stade 1** : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'un seul territoire extra-ganglionnaire.
- **Stade 2** : Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme.
- **Stade 3** : Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
- **Stade 4** : Atteinte viscérale ou médullaire à distance d'un groupe ganglionnaire.

Des lettres peuvent ensuite être ajoutées afin de préciser certaines caractéristiques :

- **E** : atteinte viscérale contiguë à une aire ganglionnaire atteinte, cette lettre peut être ajoutée aux stades I, II ou III.
- **A** : pas des signes généraux associés.
- **B** : présence d'au moins un des signes généraux suivants :
  - Amaigrissement inexplicable de plus de 10% du poids du corps au cours des 6 derniers mois.
  - Fièvre inexplicable supérieure à 38° pendant au moins 7 jours.
  - Sueurs nocturnes profuses.
- **S** : atteinte splénique.
- **X** : Diamètre tumoral supérieur à 10cm ou index médio-thoracique supérieur à 0,33.



*Figure 16 : Les différents stades de la classification d'Ann Arbor. (59)*

## **2.10 Traitements**

Comme pour toutes les hémopathies malignes, le but du traitement va consister à mettre en place une thérapeutique permettant la rémission complète du patient ou sa guérison. La mise en place de ce traitement est discutée lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). (60)

### **2.10.1 Bilan pré-thérapeutique**

Une fois le stade et le type de lymphome connu, il est nécessaire d'effectuer un bilan pré-thérapeutique afin de mettre en place le traitement le plus approprié. Pour cela plusieurs examens sont nécessaires :

- Un bilan clinique :

Afin d'apprécier les caractéristiques du patient, à savoir son poids, son statut nutritionnel ainsi que son index de performance OMS. Un bilan à la recherche de foyers infectieux est alors mis en place avant le traitement si celui-ci comporte de la chimiothérapie avec notamment, une consultation chez un chirurgien-dentiste. Cependant pour les lymphomes agressifs, le traitement doit être mis en place le plus rapidement possible et cette étape est souvent négligée.

- Un bilan biologique et d'autres examens (20) :
  - NFS,
  - bilan d'hémostase : si un traitement par chimiothérapie est nécessaire pour la pose du dispositif implantable,
  - bilan rénal et hépatique : pour évaluer leur fonction,
  - dosage de l'albumine : pour évaluer l'état nutritionnel,
  - bilan infectieux,
  - électrocardiogramme,

La préservation de la fertilité par cryoconservation du sperme, s'il s'agit d'un homme jeune, est possible.

## **2.10.2 Traitements**

Une fois ces différents examens réalisés les objectifs du traitement sont (61) :

- la guérison pour les lymphomes agressifs,
- la rémission pour les lymphomes indolents et la préserver,
- le traitement des symptômes existants et la gestion de la douleur si elle existe,
- la préservation de la qualité de vie.

### **2.10.2.1 Chirurgie**

La place de la chirurgie est très limitée dans le traitement des LMNH. Elle se limite au diagnostic pour les biopsies ou à l'exérèse d'une masse tumorale dans le cadre d'une rémission, pour évaluer la part de tissu nécrosé de la tumeur. Elle est néanmoins utilisée lors de certaines localisations spécifiques du LMNH comme la glande thyroïde, parotide ou sub-mandibulaire mais toujours dans un but diagnostic. (62)

### 2.10.2.2 Radiothérapie

Les hématologues ont de moins en moins recours à cette stratégie thérapeutique, à la faveur de l'immunochimiothérapie. Elle repose sur le principe d'administrer des rayons de haute énergie au niveau des tumeurs ou des ganglions atteints dans le but de détruire les cellules cancéreuses (63). La radiothérapie est utilisée le plus souvent, en complément de la chimiothérapie dans des formes très localisées de LMNH ce qui est rare étant donné le caractère disséminé de cette pathologie, mais elle peut également être utilisée seule. (13)

### 2.10.2.3 Chimiothérapie

Il s'agit de l'un des moyens principaux de traitement des LMNH agressifs. Le protocole le plus utilisé et le plus efficace est nommé CHOP (tableau 4), il est administré toutes les 3 semaines avec un total de 6 cures. Ce traitement mis au point dans les années 1970, reste à l'heure actuelle la clé de voute du traitement de première ligne des LMNH agressifs. (20)

*Tableau 4 : Protocole CHOP. (64)*

<b>Composition</b>	<b>Posologie</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jour d'administration</b>	<b>Toxicité / Surveillance</b>
<b>Vincristine</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	Intra-veineuse	J1	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
<b>Cyclophosphamide</b>	750 mg/m <sup>2</sup>	Intra-veineuse	J1	Neutropénie, nausées, vomissements, cystite hémorragique à forte dose
<b>Doxorubicine</b>	50 mg/m <sup>2</sup>	Intra-veineuse	J1	Neutropénies et thrombopénies, nausées, mucites, toxicité cardiaque, alopecie
<b>Prednisone</b>	60 mg/m <sup>2</sup>	Voie orale	J1 à J5	Rétention hydro-sodée, diabète

#### **2.10.2.4 Immunothérapie**

Utilisée depuis les années 2000, l'immunothérapie se base sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux fabriqués en laboratoire. Le principe de ce moyen thérapeutique est d'aider le système immunitaire du patient à combattre lui-même les cellules cancéreuses en injectant directement au patient des anticorps par voie intraveineuse efficace contre les cellules qui constituent le lymphome.

Ces anticorps vont donc reconnaître des marqueurs spécifiques, que seules les cellules cancéreuses possèdent, ce qui va permettre aux cellules immunitaires de détruire celles qui sont cancéreuses. (63)

De plus, cette technique, associée à la chimiothérapie donne de bons résultats sans augmenter les effets indésirables de la chimiothérapie seule. C'est pour cela que l'immuno-chimiothérapie, association de l'immunothérapie et de la chimiothérapie, est à l'heure actuelle le traitement de référence des LMNH agressifs. (63)

Le Rituximab, est un anticorps monoclonal anti CD20, il se fixe donc avec une grande affinité l'antigène CD20 présent à la surface des cellules B normales et malignes. Il est utilisé en association au protocole de chimiothérapie CHOP, appelé alors protocole R-CHOP.

#### **2.10.2.5 Greffes**

Les greffes de moelle osseuse ou les greffes de cellules souches du sang périphérique sont indiquées en seconde intention lors de lymphomes réfractaires ou en rechute. Le principe est de prélever des cellules souches hématopoïétiques après une stimulation par chimiothérapie seule ou via la prise de facteurs de croissance ou avec l'association des deux. En général, une reconstitution des trois lignées sanguines périphériques (leucocytes, érythrocytes et plaquettes) est obtenue 15 jours après la greffe. (65)

La greffe de moelle osseuse est à l'heure actuelle très utilisée dans les protocoles d'intensification thérapeutique. Il peut s'agir d'une autogreffe (cellules souches du patient lui-même) ou d'une allogreffe (cellules souches provenant d'un donneur apparenté ou non). L'allogreffe est néanmoins rarement utilisée pour les lymphomes car elle peut créer une réaction immunologique appelée réaction du greffon contre l'hôte. Pour l'autogreffe, les cellules souches sont recueillies par cytophérèse, il s'agit

d'un procédé qui permet de séparer les différentes cellules sanguines. Du sang est prélevé au patient qui est ensuite réinjecté sans les cellules souches. Ces cellules sont congelées et réinjectées si besoin une fois le traitement terminé. (63)

#### **2.10.2.6 Abstention thérapeutique**

Les lymphomes indolents sont parfois considérés comme des maladies chroniques et ne nécessitent alors qu'une surveillance dans le temps. Ces lymphomes engendrant peu de symptômes, ils impactent faiblement la qualité de vie du patient. Un simple suivi de l'évolution de la maladie suffit. De plus, le traitement par chimiothérapie n'offre pas de meilleurs résultats que l'abstention thérapeutique pour les lymphomes indolents (en particulier le lymphome folliculaire) pour les stades I et II d'Ann Arbor. (20) (65)

### **2.10.3 Pronostic**

Le pronostic doit être évalué dans le cadre des LMNH car il va conditionner le traitement à mettre en place et permet également d'expliquer les modalités de traitement au patient.

Il existe un modèle adopté de façon universelle pour évaluer le pronostic des LMNH : l'Index Pronostic International (IPI) utilisé pour les LMNH agressifs et l'Index Pronostic International pour le Lymphome Folliculaire (FLIPI). Ces index sont basés sur cinq critères qui valent chacun un point ou zéro. Plus le score est élevé, plus le pronostic est mauvais. (20)

Les différents critères sont :

- l'âge : les personnes de plus de 60 ans ayant un plus mauvais pronostic que celles ayant moins de 60 ans,
- le stade Ann Arbor : Les stades I et II étant de meilleur pronostic que les stades III et IV,
- le taux sérique de LDH élevé,

- l'indice de performance OMS pour l'IPI et le taux d'hémoglobine pour le FLIPI,
- le nombre de sites extra-ganglionnaires : plus il est important plus le pronostic est mauvais.

Ces différents facteurs sont une aide pour évaluer la survie globale ainsi que le risque de récurrence du LMNH. Ils permettent également d'adapter le traitement qui sera par exemple moins agressif chez les patients qui présentent un risque élevé. Plusieurs groupes de risque IPI (ou FLIPI) sont alors définis :

- risque faible de 0 à 1 point,
- risque faible à intermédiaire : 2 points,
- risque intermédiaire à élevé : 3 points,
- risque élevé de 4 à 5 points.

Les catégories de risque diffèrent légèrement pour les patients de moins de 60 ans :

- risque faible : 0 point,
- risque faible à intermédiaire : 1 point,
- risque intermédiaire à élevé : 2 points,
- risque élevé : 3 points.

Il existe cependant d'autres critères qui ne sont pas regroupés dans ces index et qui peuvent être tout aussi importants à prendre en compte (11) :

- ceux liés à la pathologie s'il s'agit d'un LMNH agressif ou indolent et également en fonction du volume tumoral,
- ceux liés au malade si celui-ci présente par exemple des co-morbidités associées au LMNH,
- ceux liés à la réponse au traitement en cas de normalisation précoce du TEP-scanner après 2 ou 3 cures pour les LMNH agressifs par exemple.

## **3 Cas clinique**

Dans cette partie, un cas clinique, pris en charge par les différents services de l'hôpital Duchenne de Boulogne sur Mer est exposé. Le patient a tout d'abord été reçu au Centre d'Enseignement et de Soins Dentaires par un étudiant sous la responsabilité d'un enseignant puis par le Docteur Louvet.

### **3.1 Résumé**

Un cas clinique de LMNH extra-ganglionnaire de localisation buccale chez un homme de 38 ans, d'origine caucasienne, présentant une ulcération en regard de la table osseuse interne mandibulaire gauche est rapporté. Après un examen clinique minutieux, ainsi que la réalisation d'examens complémentaires notamment radiologiques et biologiques, une biopsie de cette lésion a été réalisée ce qui a permis de poser le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien diffus à grandes cellules B de haut grade. Après évaluation du risque personnel du patient face à sa pathologie en réunion de concertation pluridisciplinaire, un traitement par immuno-chimiothérapie a été mis en place.

### **3.2 Consultation**

Un homme âgé de 38 ans, d'origine caucasienne, s'est présenté, le 24 Février 2016, en consultation au Centre d'enseignement et de soins dentaires de Boulogne sur Mer, service hospitalier de l'hôpital Duchenne de Boulogne sur Mer pour une douleur associée à une ulcération au niveau du secteur mandibulaire gauche.

### **3.2.1 Anamnèse**

Le patient se plaignait de douleurs vives, permanentes, au niveau de la gencive et plus particulièrement en lingual des molaires mandibulaires gauches depuis plusieurs mois, avec une intensité croissante depuis 3 à 4 semaines.

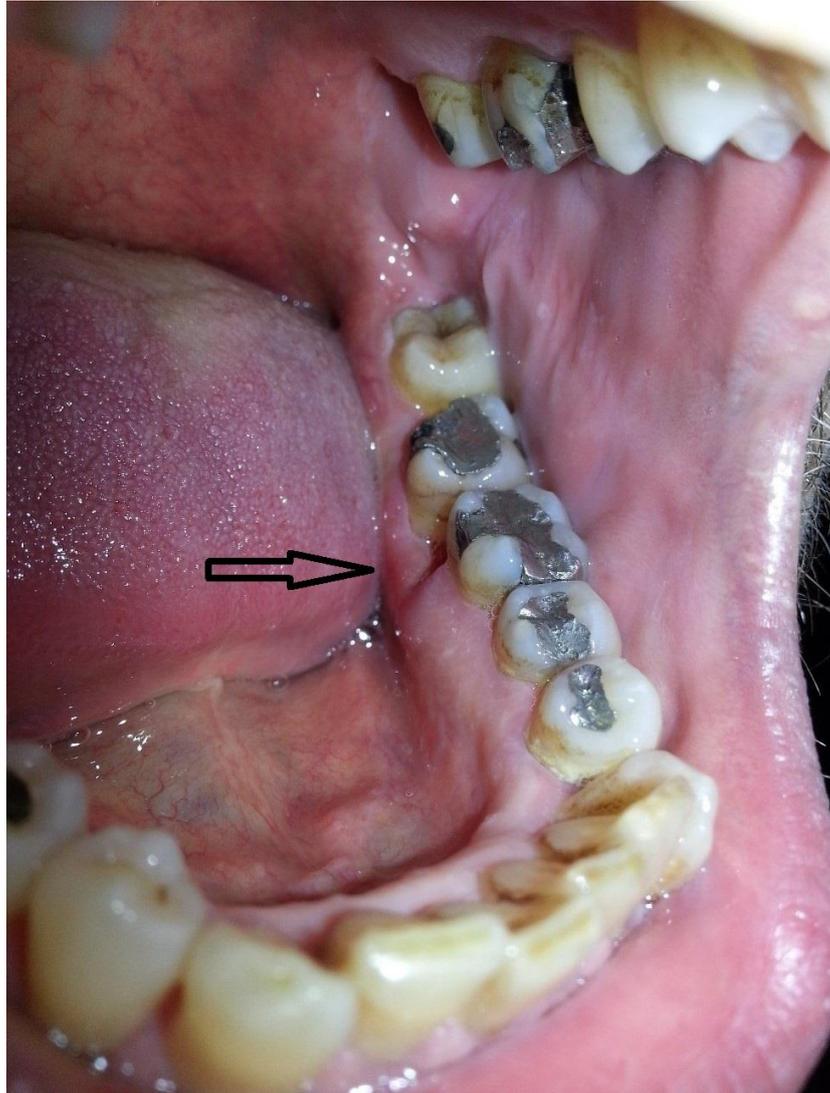
Au moment de la première consultation, il consommait environ 2 bières par jour, fumait environ 6 à 7 cigarettes par jour, depuis 20 ans (soit environ 6,5 paquet-année) et fumait occasionnellement du cannabis le soir.

#### ***3.2.1.1 Antécédents médicaux***

Au niveau médico-chirurgical, le patient présente des antécédents de pneumothorax en 1999 et 2001. Il souffre également parfois de crises d'angoisse associées à des tremblements. Il bénéficie uniquement d'un traitement pour la spasmophilie, à savoir un bêta-bloquant (Propranolol 40 mg).

#### ***3.2.1.2 Interrogatoire***

Fin Novembre 2015, le patient est allé consulter un chirurgien-dentiste libéral pour une lésion située entre les dents 36 (première molaire mandibulaire gauche) et 37 (deuxième molaire mandibulaire gauche), au niveau du versant lingual de la crête alvéolaire, de la taille d'un petit pois selon ses dires (figure 17).



*Figure 17 : Photo endo-buccale centrée sur la lésion 4 mois avant la première consultation.  
(collection du patient)*

Depuis ces 4 mois, la taille de cette lésion aurait évolué, provoquant des douleurs plus importantes depuis quelques semaines, associées à une dysphagie de plus en plus importante que ce soit pour la salive, les liquides ou les aliments solides.

Le patient ne faisait plus que deux repas par jour suite à cette douleur, sans perte de poids associée.

Enfin, il ressentait, en plus de la douleur « dentaire », une douleur au niveau de la base de la langue, comme s'il « avait un aphte ».

A l'interrogatoire, cette ulcération était associée à de vives douleurs plutôt diffuses et difficiles à localiser précisément pour le patient, celui-ci se plaignant néanmoins principalement au niveau de la table osseuse mandibulaire interne gauche.

Le patient a également fait référence à « un trou » qui pour lui était de plus en plus important au niveau de la corticale mandibulaire interne.

### **3.2.2 Examen clinique**

Le jour de la première consultation au Centre d'Enseignement et de Soins Dentaires, un examen clinique complet ainsi qu'une radiographie rétro-alvéolaire, ont été réalisés.

#### ***3.2.2.1 Examen exo-buccal***

Au niveau de l'examen clinique exo-buccal, l'inspection du patient n'a révélé aucune tuméfaction ni de signe d'inflammation au niveau des téguments. La palpation des aires ganglionnaires de la tête et du cou n'a pas permis de mettre en évidence d'adénopathie.

#### ***3.2.2.2 Examen endo-buccal***

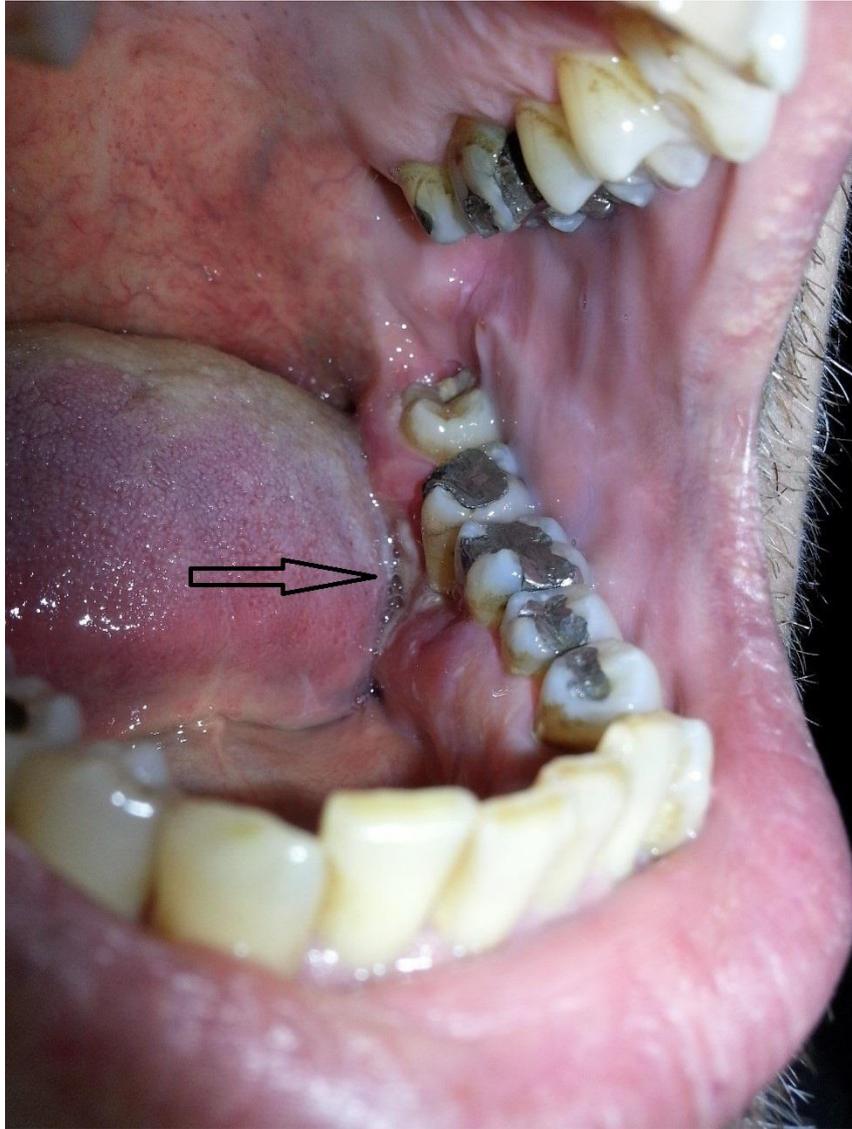
A l'examen endo-buccal, le patient présentait une zone de tissu gingival ulcérée au niveau du secteur postérieur mandibulaire gauche d'environ 3 centimètres. Le fond de cette ulcération était d'aspect nécrotique, les bords légèrement surélevés (figure 18).

Des mobilités dentaires de 36 et 37, de type Arpa II à III, étaient associées à des récessions gingivales principalement en lingual.

La palpation de la base de la langue était très difficile, le patient étant plutôt stressé et tendu.

La palpation des tables osseuses en vestibulaire et en lingual de la lésion était douloureuse, de même que la palpation de la partie antérieure de la branche montante gauche de la mandibule.

En revanche, la palpation du plancher buccal en regard de la lésion était, elle, peu douloureuse et souple.



*Figure 18 : Photo endo-buccale centrée sur la lésion buccale le jour de la première consultation. (collection du patient)*

### **3.2.3 Examens complémentaires**

Dans le but de poser un diagnostic sur cette lésion localisée, des examens complémentaires ont été réalisés à la suite de l'examen clinique initial.

#### **3.2.3.1 Radiographies**

Un cliché rétro-alvéolaire a été effectué en première intention (figure 19), le même jour que la première consultation du patient au Centre d'Enseignement et de Soins Dentaires de Boulogne sur Mer.

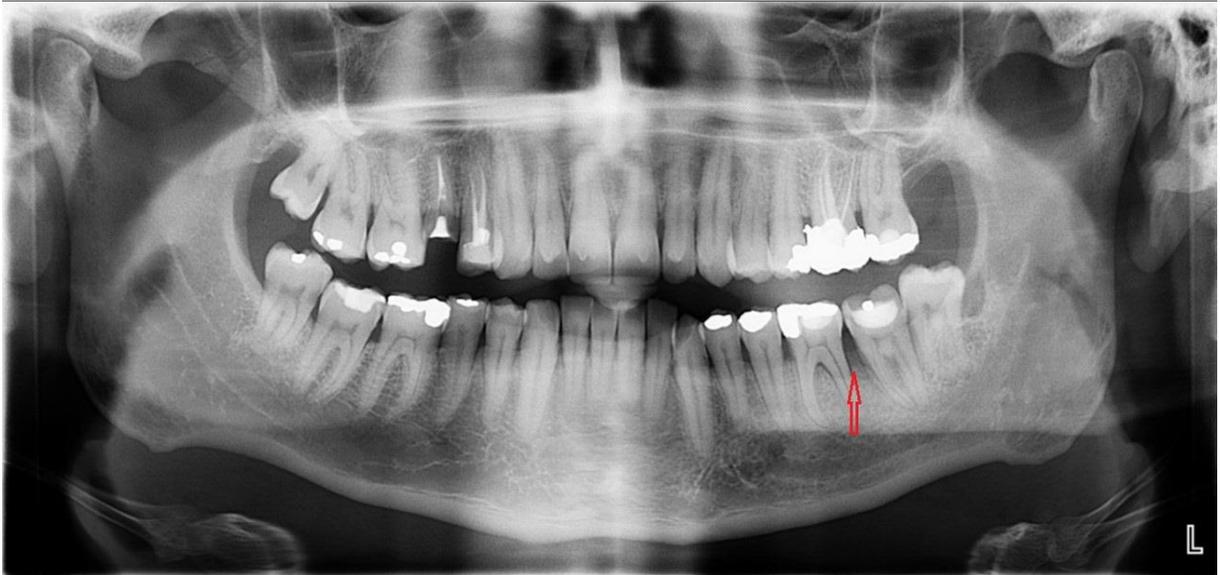


**Figure 19 : Radiographie rétro-alvéolaire centrée sur la dent 37. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer)**

Sur le cliché rétro-alvéolaire centré sur la dent 37, une radio-clarté mal limitée entre les dents 36 et 37, à hauteur du premier tiers radiculaire, ainsi qu'en inter-radicaire de ces mêmes dents sont observées. Il est à noter également la disparition de la lamina dura entre 36 et 37.

Suite à l'examen clinique et radiologique, l'hypothèse diagnostique de parodontite agressive localisée a été émise. Le patient a donc tout d'abord été placé sous antibiothérapie associée à des antalgiques et des bains de bouche à base de chlorhexidine pendant une semaine. Un rendez-vous de contrôle a été programmé à la fin du traitement, afin de pouvoir constater de l'évolution de la lésion ainsi que des symptômes associés, à savoir les douleurs et la dysphagie.

Après une semaine de traitement antibiotique, antalgique et antiseptique, aucune amélioration de la lésion ni des symptômes associés n'ont pu être constatés et une radiographie panoramique a été effectuée (figure 20).



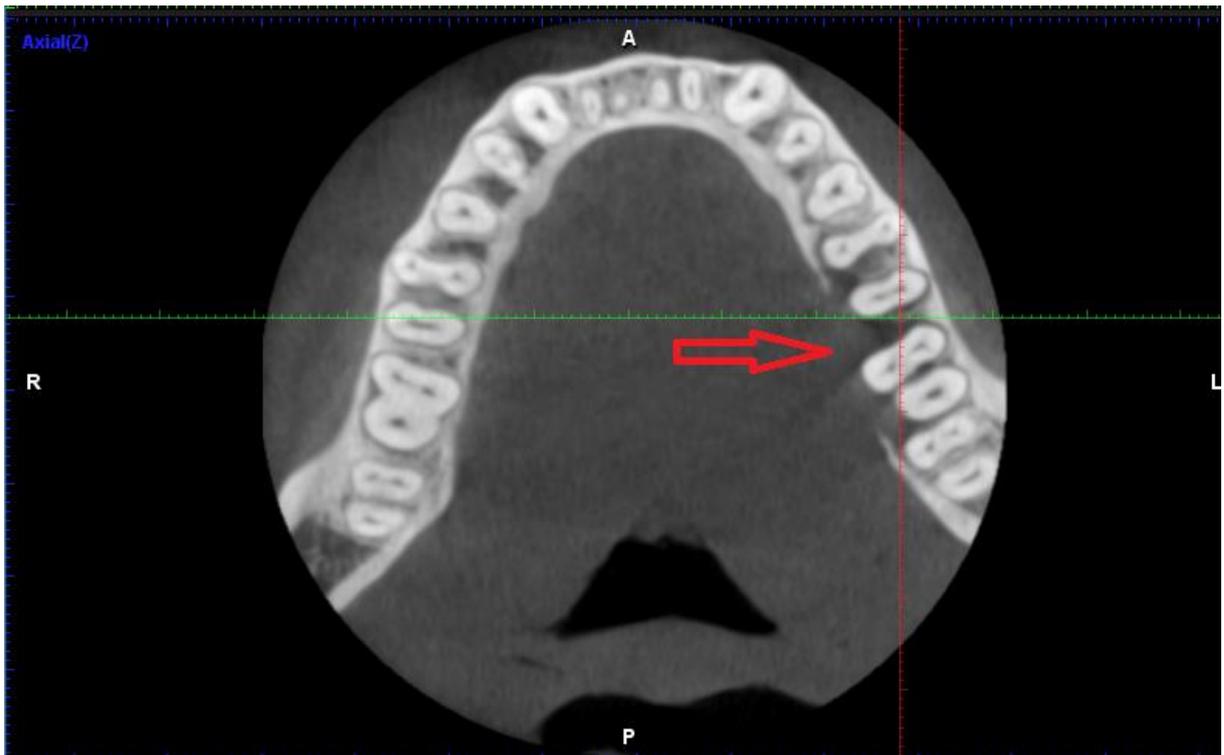
*Figure 20 : Radiographie panoramique. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer)*

Sur cette radiographie, il est à noter la perte de l'amalgame sur la dent 37 depuis la radiographie rétro-alvéolaire réalisée la semaine précédente. Une zone radio-claire mal limitée entre les dents 36 et 37 avec disparition de la lamina dura, ainsi qu'une zone radio-claire au niveau inter-radicaire de 36 sont retrouvées. La radio-clarté inter-radicaire visible sur la radiographie rétro-alvéolaire est difficilement objectivable sur la radiographie panoramique.

La radiographie panoramique n'apportant pas de précision supplémentaire sur l'orientation diagnostique de cette lésion et sur sa prise en charge, d'autres examens complémentaires ont été réalisés.

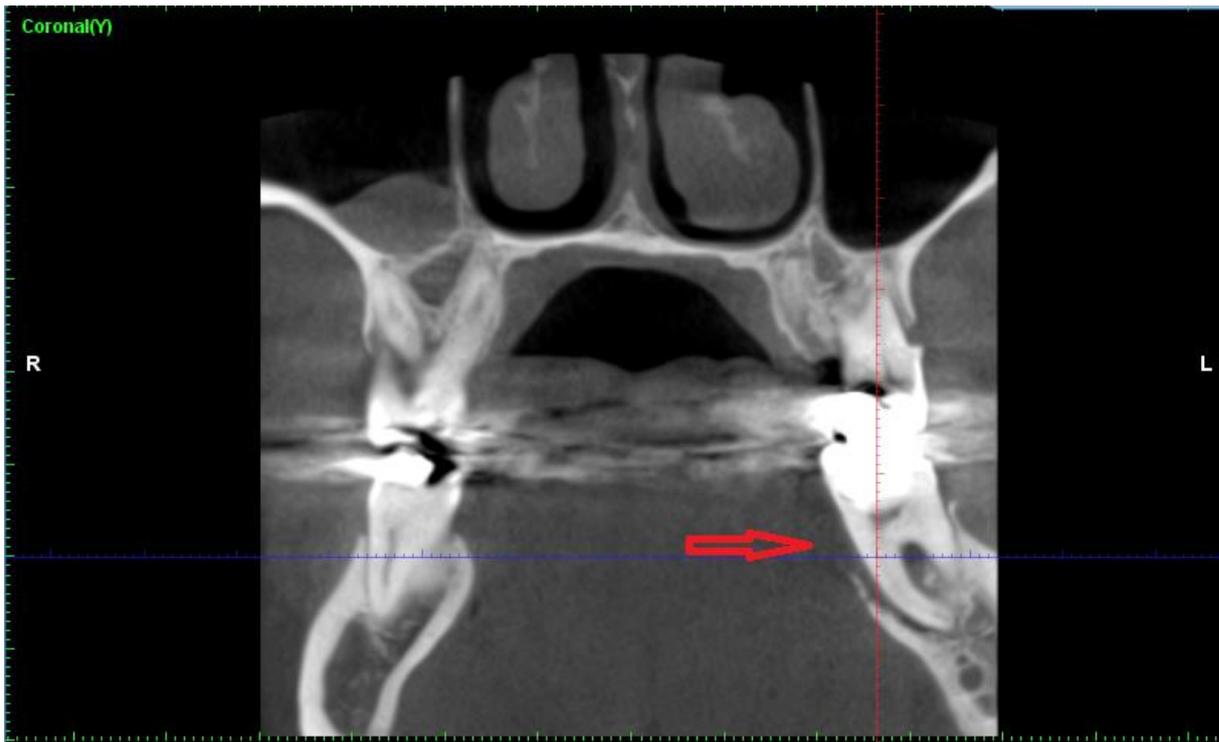
### **3.2.3.2 Cône-beam**

Afin d'obtenir une image plus précise de la lésion, un cône-beam a été réalisé le même jour (figures 21 et 22).



**Figure 21 : Image de cône-beam, coupe axiale. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer)**

Sur cette coupe axiale, la rupture de la corticale mandibulaire interne est bien objectivable, elle s'étend des dents 36 à 37 et elle est associée à une zone d'ostéolyse allant de l'espace inter-radulaire de la dent 36 à la racine mésiale de la dent 38 (troisième molaire mandibulaire gauche).



*Figure 22 : Image de cône-beam, coupe frontale. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer)*

Sur cette coupe frontale, la rupture de la corticale mandibulaire interne à gauche, sur le tiers coronaire de la racine de la dent 37, est objectivée. La zone d'ostéolyse qui s'étend au niveau inter-radiculaire ainsi qu'en lingual de la racine mésiale de cette même dent est mise en évidence.

A la suite de ces examens, le patient a été adressé vers le service ORL de l'hôpital Duchenne de Boulogne sur Mer où il a été pris en charge rapidement.

En consultation ORL, une évaluation de la filière pharyngo-laryngée par naso-fibroscopie a été réalisée ne montrant aucune autre anomalie de la sphère ORL.

### **3.2.3.3 Biopsie**

Une biopsie a été réalisée afin d'analyser les tissus de cette lésion et permettre de poser un diagnostic.

Voici le compte-rendu de cet examen réalisé par le cabinet de pathologie de Saint-Omer :

*« Trois fragments mesurant jusqu'à 4 mm ont été étudiés sur coupes sériées. On observe un tissu gingival partiellement ulcéré gardant un revêtement malpighien d'épaisseur irrégulière, bien différencié, modifié par une exocytose d'éléments mononucléés provenant d'un dense infiltrat du chorion sous-jacent.*

*Cet infiltrat est monomorphe avec des éléments d'assez grande taille, aux noyaux inhomogènes, nucléolés, avec des cytoplasmes assez étroits, faiblement basophiles. On note de nombreuses figures de mitose, quelques petits lymphocytes interstitiels.*

*Cette population cellulaire est fortement positive pour le CD20 avec un taux de division cellulaire très élevé avec le KI67 (voisin du 100%). La PanCytokératine ne marque que le revêtement malpighien superficiel. Le CD3 est positif sur quelques lymphocytes interstitiels.*

*Conclusion : Aspect de lymphome malin non Hodgkinien diffus, de phénotype B de haut grade. »*

Le diagnostic de LMNH diffus à grandes cellules B de haut grade sans autre spécificité selon l'OMS a été posé suite à l'analyse du prélèvement.

Le patient a ensuite été pris en charge par le service d'hématologie de l'hôpital de Boulogne sur Mer.

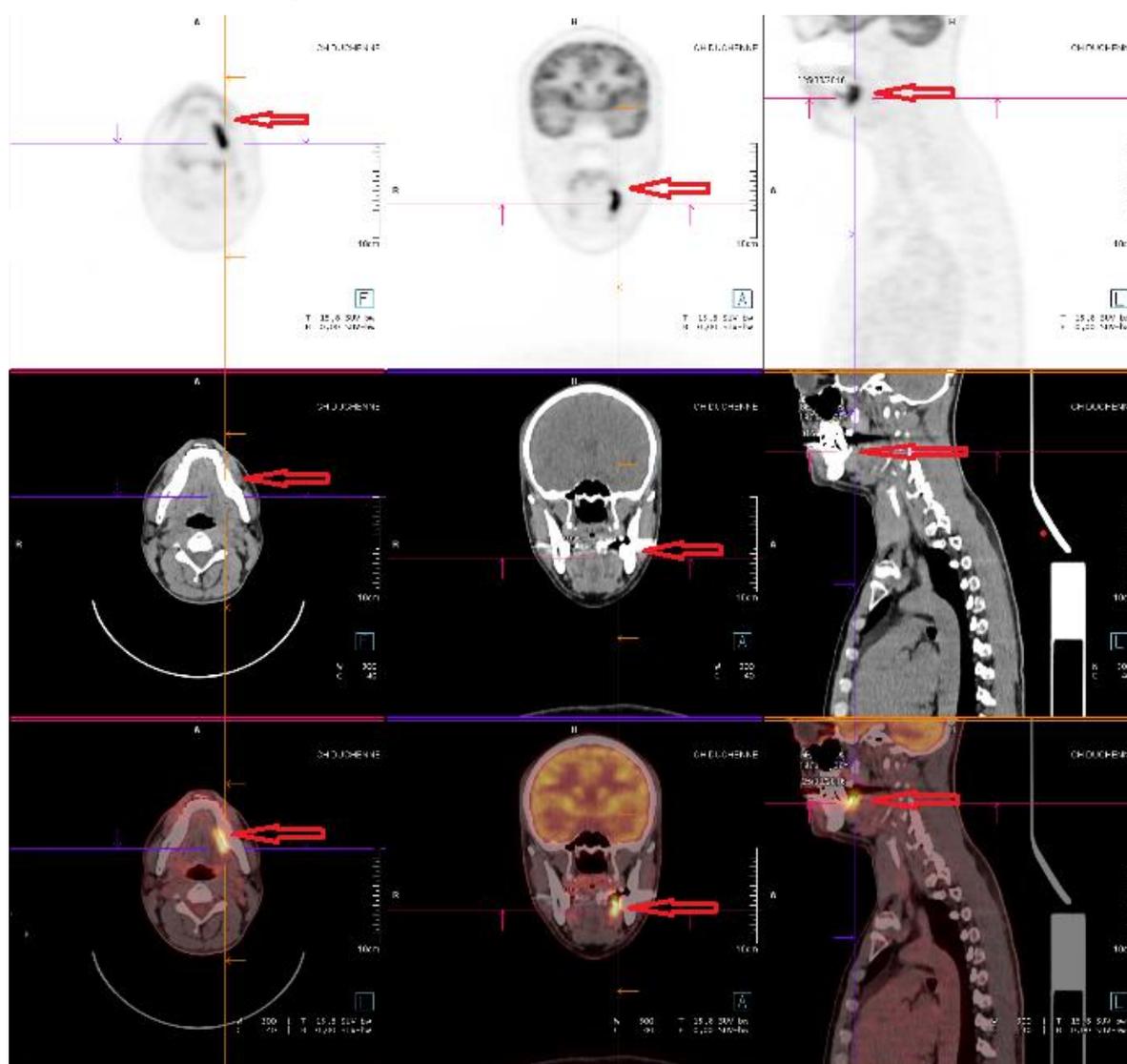
#### **3.2.3.4 Bilan biologique sanguin et sérologique**

Afin d'apprécier l'impact du LMNH sur l'organisme du patient et pour permettre de préciser le pronostic, un premier bilan biologique a été réalisé ne mettant en évidence aucune anomalie au niveau de l'hémogramme ni de l'ionogramme. Les taux de LDH et de béta2-microglobuline étaient corrects, ce qui laissait présager un pronostic plutôt favorable.

Les examens sérologiques concernant le VIH, les hépatites B et C se sont également avérés négatifs.

### 3.2.3.5 TEP-scanner

Un TEP-scanner a été réalisé suite au diagnostic du LMNH afin de mettre en évidence les différents tissus fixant le FDG et d'avoir une référence avant la mise en place du traitement (figure 23).



**Figure 23 : Image de coupes de TEP-scanner avant la mise en place du traitement.  
(collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer)**

Sur le TEP-scanner une fixation marquée du FDG au niveau de la région latérale gauche de la cavité buccale est bien objectivée. Le compte-rendu signale également deux zones linéaires sous pleurales au niveau du poumon droit qui marquent le FDG de façon plus modérée voire minimale probablement dû aux antécédents de pneumothorax du patient.

### 3.2.4 Traitement

Suite aux différents examens, le LNH du patient a été classé en stade I E-A de la classification d'Ann Arbor avec atteinte d'un seul territoire extra-ganglionnaire (aucune atteinte ganglionnaire, les foyers pleuraux étant considérés comme séquellaires aux antécédents de pneumothorax du patient) et l'absence de signe général.

Il a été décidé, en réunion de concertation pluridisciplinaire, la mise en place d'un traitement par immuno-chimiothérapie exclusive en première intention.

Un bilan d'hémostase a été réalisé afin mettre en place le dispositif implantable nécessaire à la chimiothérapie.

Une échographie cardiaque a également été réalisée dans le cadre d'un bilan pré-greffe. Ce bilan est réalisé en cas de récurrence éventuelle du LMNH.

Le patient a pu garder une activité normale, son score ECOG était alors évalué à 0 selon l'indice de performance de l'OMS. Le pronostic, selon l'IPI, s'avérait donc être favorable, le score du patient s'élevant à 0 en considérant les différents facteurs de risque :

- âge inférieur à 60 ans : 0 point,
- taux de LDH normal : 0 point,
- indice de performance OMS évalué à 0 : 0 point,
- stade I de la classification d'Ann Arbor : 0 point,
- présence d'un seul site extra-ganglionnaire : 0 point.

Le patient a pu bénéficier d'un traitement d'immuno-chimiothérapie de type R-CHOP. Quatre cures ont été mises en place espacées chacune de 21 jours (tableau 5).

**Tableau 5 : Calendrier prévisionnel des séances de traitement. (réalisation personnelle)**

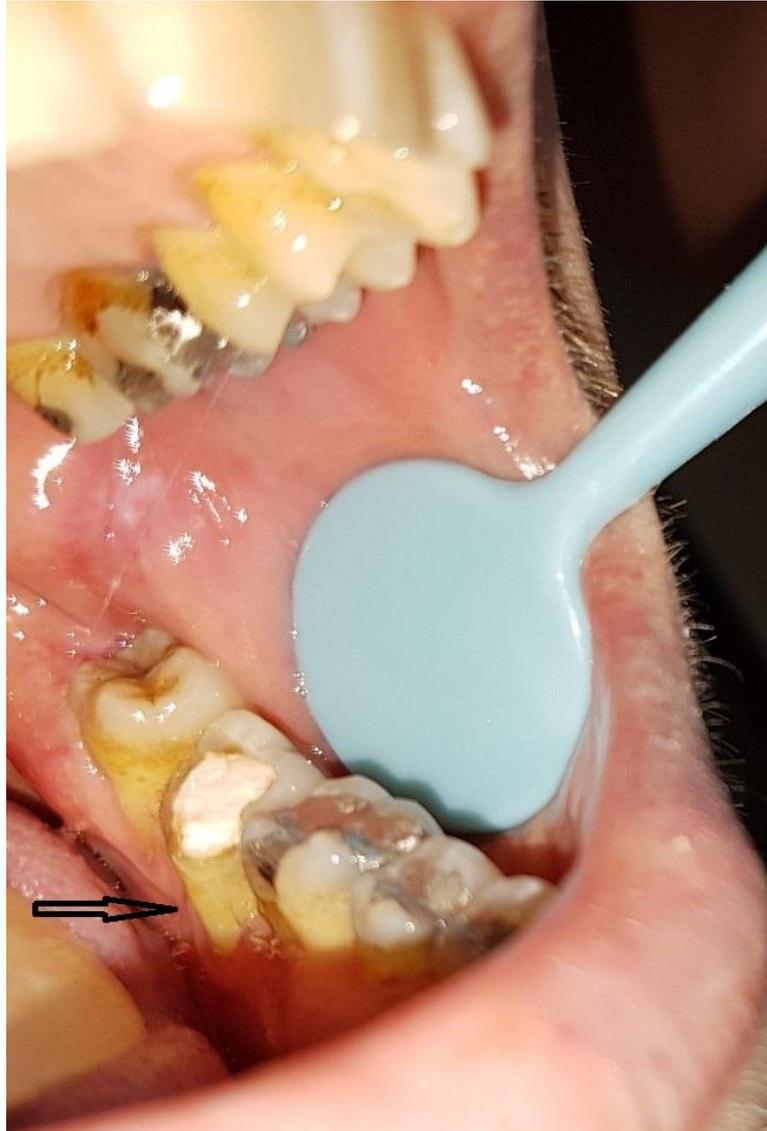
	<b>Date</b>	<b>Modalités d'administration</b>	<b>Surveillance</b>
<b>Cure n°1</b>	Jour 1	Perfusion	Bilan biologique sanguin
<b>Cure n°2</b>	Jour 22	Perfusion	Bilan biologique sanguin
<b>Bilan d'évolution</b>			
<b>Cure n°3</b>	Jour 43	Perfusion	Bilan biologique sanguin
<b>Cure n°4</b>	Jour 64	Perfusion	Bilan biologique sanguin
<b>Bilan d'évolution</b>			

Une réévaluation par TEP-scanner a été réalisée à la suite des deux premières cures objectivant une disparition du foyer buccal. Cependant, les foyers pleuraux sont persistants, sans modification de leur étendue ni de leur intensité. Aucun nouveau foyer fixant le FDG n'a été mis en évidence.

A la suite des 4 cures, le patient a de nouveau bénéficié d'un TEP-scanner montrant cette fois une légère augmentation de la fixation au niveau des foyers pleuraux et confirmant la disparition du foyer buccal.

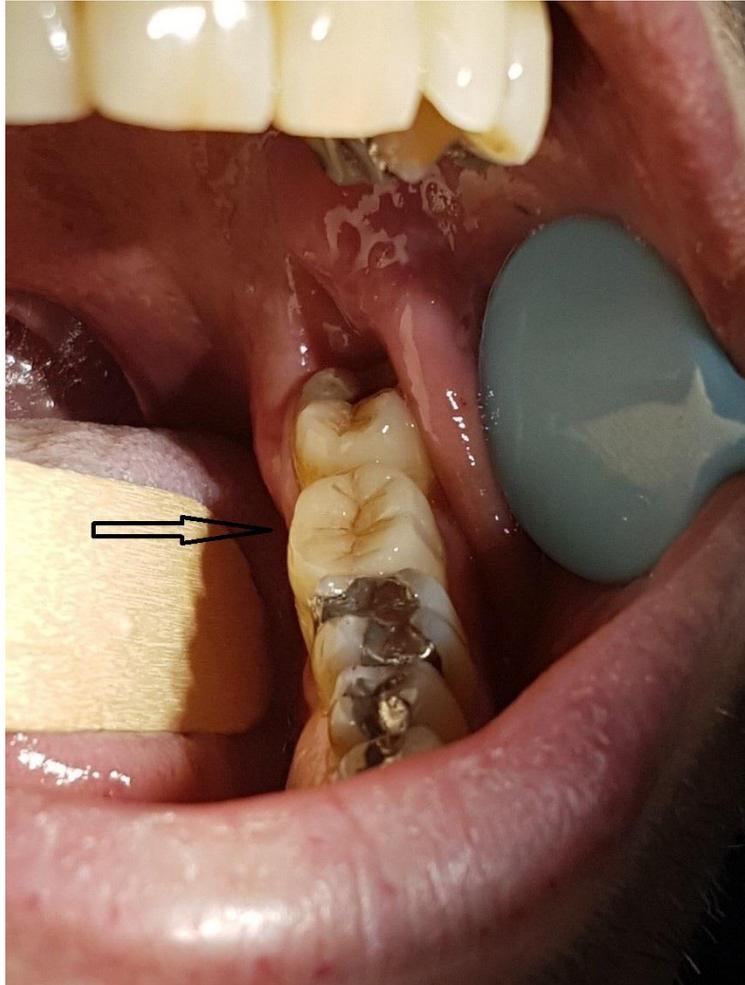
Tout au long du traitement le patient a conservé un état général satisfaisant.

Suite au traitement par immuno-chimiothérapie de type R-CHOP, la lésion buccale a spontanément régressé (figure 24). La gencive bordant les dents 36 et 37 a correctement cicatrisé, bien qu'au niveau lingual, la persistance de la récession gingivale et la résorption de la corticale linguale sont à signaler.



*Figure 24 : Photo endo-buccale centrée sur la lésion cicatrisée à la suite du traitement.  
(collection personnelle)*

Tout au long du traitement, des tests de vitalités ont été réalisés sur ces deux dents et se sont toujours avérés positifs. Un inlay-onlay a pu être réalisé sur la dent 37 afin de la restaurer en préservant la vitalité pulpaire (figure 25).



*Figure 25 : Photo endo-buccale centrée sur la restauration par inlay-onlay sur la dent 37.  
(collection personnelle)*

### **3.2.5 Surveillance**

Le patient a bénéficié dans un premier temps d'un suivi rapproché et conjoint entre les médecins hématologues, ORL et chirurgiens-dentistes de l'hôpital de Boulogne sur Mer.

Il a conservé un état général satisfaisant depuis la fin de son traitement et il n'y a pas eu de complications ni de récurrences à l'heure actuelle objectivant une réponse complète, stable et persistante suite au traitement.

### **3.3 Discussion**

Les lymphomes arrivent en troisième position en terme de fréquence des tumeurs malignes de la tête et du cou (soit 12%), après les carcinomes épidermoïdes (46%), et les carcinomes thyroïdiens (33%). (57)

Les LMNH sont un groupe hétérogène de tumeurs malignes qui prolifèrent à partir des lymphocytes et qui peuvent disséminer dans tous les tissus. Environ un quart des LMNH se situent au niveau de sites extra-ganglionnaires. Parmi ces derniers, environ 28% se manifestent au niveau de la tête et du cou, mais seul 2 à 3 % au niveau de la cavité buccale. (66)

Au niveau de la région maxillo-faciale, le principal siège des LMNH est l'anneau de Waldeyer, puis viennent la glande parotide et la glande submandibulaire. La localisation buccale primitive reste une entité rare. (43)

Le LMNH diffus à grandes cellules B, diagnostiqué chez notre patient, représente le groupe le plus important, c'est-à-dire environ 30% de tous les LMNH diagnostiqués.

L'aspect des tumeurs des LMNH n'étant pas spécifiques et les symptômes très variables, une hypothèse diagnostique erronée a tout d'abord été posée comme dans la plupart des cas de LMNH de la cavité buccale. Parfois cela implique des extractions dentaires non justifiées. (15) (30) (66)

Ne constatant aucune amélioration le patient a été revu pour des examens complémentaires.

Le patient a tout d'abord bénéficié de clichés radiographiques de la lésion qui ne se sont pas avérés utiles dans la prise en charge.

Seule la biopsie suivie d'examen anatomo-pathologique permet de poser le diagnostic définitif, bien que les examens d'imagerie soit une aide concomitante dans son orientation. (66)

## 4 Conclusion

Le lymphome malin non hodgkinien est une pathologie qui, lorsqu'elle affecte la cavité buccale, place le chirurgien-dentiste en première ligne dans la prise en charge du patient. Cependant, au vu de l'hétérogénéité des atteintes possibles et des manifestations cliniques de cette hémopathie, le diagnostic peut s'avérer complexe.

Les observations radiographiques, tout comme les symptômes cliniques, n'étant pas spécifiques, des hypothèses diagnostiques souvent erronées sont en général émises en première intention. Ces incertitudes diagnostiques sont préjudiciables pour le patient et peuvent retarder la prise en charge et même entraîner des extractions dentaires évitables.

Le diagnostic positif repose uniquement sur l'analyse histopathologique réalisée à la suite d'une biopsie. Cependant, même si le chirurgien-dentiste est rarement le praticien qui réalise ce geste, il joue un rôle primordial dans l'orientation du patient vers une prise en charge multidisciplinaire adéquate.

La présentation de ce cas clinique fait donc ressortir l'importance de reconnaître les pathologies inhabituelles de la cavité buccale et illustre une des manifestations possibles du lymphome malin non hodgkinien au sein de celle-ci.

## Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Schéma représentant les différentes cellules concernées par l'hématopoïèse. (4).....	18
<u>Figure 2</u> : Schéma présentant l'anatomie du ganglion lymphatique. (6).....	19
<u>Figure 3</u> : Graphique représentant l'incidence des LMNH en fonction de l'âge chez l'homme et la femme. (12).....	23
<u>Figure 4</u> : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques chez la femme. (35).....	32
<u>Figure 5</u> : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques chez l'homme. (35).....	32
<u>Figure 6</u> : Schéma représentant la répartition des ganglions lymphatiques de la tête et du cou. (36).....	33
<u>Figure 7</u> : Coupe sagittale présentant les différentes structures formant l'anneau de Waldeyer. (38).....	36
<u>Figure 8</u> : Localisation buccale du LMNH au niveau du fond de vestibule. (41).....	37
<u>Figure 9</u> : Localisation buccale du LMNH au niveau de la crête alvéolaire mandibulaire gauche. (15).....	37
<u>Figure 10</u> : Localisation buccale du LMNH au niveau de la muqueuse jugale. (41).....	38
<u>Figure 11</u> : Forme bourgeonnante de carcinome épidermoïde. (45).....	40
<u>Figure 12</u> : Sialométaplasie nécrosante siégeant au niveau du palais. (47).....	41
<u>Figure 13</u> : TDM d'un LMNH siégeant au niveau des tonsilles palatines. A : Coupe axiale avec produit de contraste révélant une augmentation de taille des tonsilles palatines de façon bilatérale. B : Coupe axiale révélant différentes adénopathies. (52).....	44
<u>Figure 14</u> : IRM d'un LMNH siégeant au niveau des tonsilles linguales. A : coupe axiale après injection de gadolinium en séquence pondérée T1. B : Coupe axiale en séquence pondérée T2. (52).....	45
<u>Figure 15</u> : Classification OMS révisée en 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde. (58) .....	49
<u>Figure 16</u> : Les différents stades de la classification d'Ann Arbor. (59).....	51
<u>Figure 17</u> : Photo endo-buccale centrée sur la lésion 4 mois avant la première consultation. (collection du patient).....	59

<u>Figure 18</u> : Photo endo-buccale centrée sur la lésion buccale le jour de la première consultation (collection du patient).....	61
<u>Figure 19</u> : Radiographie rétro-alvéolaire centrée sur la dent 37. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer).....	62
<u>Figure 20</u> : Radiographie panoramique. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer).....	63
<u>Figure 21</u> : Image de cône-beam, coupe axiale. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer).....	64
<u>Figure 22</u> : Image de cône-beam, coupe frontale. (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer).....	65
<u>Figure 23</u> : Image de coupes de TEP-scanner avant la mise en place du traitement (collection CESD - Service D'ORL. Hôpital de Boulogne sur Mer).....	67
<u>Figure 24</u> : Photo endo-buccale centrée sur la lésion cicatrisée à la suite du traitement (collection personnelle).....	70
<u>Figure 25</u> : Photo endo-buccale centrée sur la restauration par inlay-onlay sur la dent 37 (collection personnelle).....	71

## Table des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Particularités des LH et des LMNH. (7).....	21
<u>Tableau 2</u> : Comparaison entre les LMNH indolents et agressifs. (7).....	26
<u>Tableau 3</u> : Echelle ECOG reprise par l’OMS. (20).....	42
<u>Tableau 4</u> : Protocole CHOP. (64).....	53
<u>Tableau 5</u> : Calendrier prévisionnel des séances de traitement. (réalisation personnelle).....	69

## Références bibliographiques

- 1- Bouabdallah R. Lymphomes des voies aérodigestives supérieures. EMC - Oto-rhino-Laryngologie, [20-957-A], 2010.
- 2- Gressin R. Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. Med Nuc. 2009;33(8):482-5.
- 3- Haferlach T., Bacher U., Theml H., Diem H. Atlas de poche hématologie. Paris : Médecine sciences publications-Lavoisier ; 2013, 250p.
- 4-Depositphotos.com. Système de types de cellule hématopoïèse [En ligne]. Disponible sur : <https://fr.depositphotos.com/108563686/stock-illustration-hematopoiesis-cell-types-scheme.html> (Consulté le 24/02/2018).
- 5- Wainsten J.-P. Le Larousse médical. Paris : Larousse ; 2009, 1113p
- 6- Blogglophys.wordpress.com. Nœud lymphatique. [En ligne]. Disponible sur : <https://blogglophys.wordpress.com/2015/03/01/ganglion-lymphatique/> (Consulté le 25/05/2018).
- 7- Bachy E., Houot R. Lymphomes malins. In : Hématologie : hématologie adulte et pédiatrique, onco-hématologie. Paris : Ellipses ; 2014, p207-14.
- 8- Fattorusso V., Ritter O. Vademecum clinique : du diagnostic au traitement. Issy-les-Moulinaux : Masson ; 2004, 1981p.
- 9- Russano de Palva G., Laurent C., Lamant L., Delsol G., Brousset P. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC - Hématologie, [13-013-A-20], 2009.
- 10- Chassagne-Clément C., Philip T. Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens: données actualisées. Rev.Med.Int. 1998;19(suppl 1):9-11.
- 11- Bellefon M. de. Lymphomes malins. In : Hématologie, médecine interne. Paris : Vernazobres-Grego ; 2013, p81-5.
- 12- Kaushansky K., Lichtman M.-A., Prchal J.-T., Levi M.-M., Press O.-W., Burns L.-J., Caligiuri M. Williams Hematology. New-York : McGraw-Hill ; 2016, 2505p.
- 13- Drouet F., Cahu X., Pointreau Y., Denis F., Mahé M.-A. Lymphomes Malins Non Hodgkiniens. Cancer/Radiothérapie. 2010;14(suppl 1):210-29.
- 14- Picard A., Cardinne C., Denoux Y., Wagner I., Chabolle F., Bach C.-A. Lymphomes extra-ganglionnaires de la tête et du cou : à propos de 67cas. Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale. 2015;132(2):69-73.
- 15- Tabeti-Bentahar C.-F., Benaouf S., Guedda F., Khelifa M., Bouzouina

F. Lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif : présentation d'un cas ; Med Buccale Chir Buccale. 2011;17:137-40.

16- Renard N., Canonica M., Piral T., Princ G. Lymphomes malins non hodgkiniens buccaux : à propos de 18 cas. Med Buccale Chir Buccale. 2015;21:77-83.

17- Quero L., Hennequin C., Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Cancer/Radiothérapie. 2009;13(6-7):471-8.

18- Fondation-arc.org. Lymphomes non hodgkiniens : les facteurs de risque [En ligne]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/lymphomes-non-hodgkiniens-facteurs-de-risque> (Consulté le 27/01/2018).

19- Cancer.ca. Facteurs de risque du Lymphome Non Hodgkinien [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/risks/?region=qc> (Consulté le 27/01/2018).

20- Gisselbrecht C., Les lymphomes non hodgkiniens. Paris ; J. Libbey Eurotexte : 2009, 143p.

21- Ansell S. Harnessing the power of the immune system in non-Hodgkin lymphoma: immunomodulators, checkpoint inhibitors, and beyond. *Hematology*. 2017;2017(1):618-21.

22- Ambrosetti A., Zanotti R., Pattaro C., Lenzi L., Chilosi M., Caramaschi P., Arcaini L., Pasini F., Biasi D., Orlandi E., D'Adda M., Lucioni M., Pizzolo G. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol*. 2004;126(1):43-9.

23- Merhi M., Raynal H., Cahuzac E., Vinson F., Cravedi J.-P., Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1209-26.

24- Adami J., Gridley G., Nyrén O., Dosemeci M., Linet M., Glimelius B., Ekobom A., Zahm S.-H. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 1999;80(5): 641-5.

25- Lymphoma.ca. Classifications des Lymphomes Non Hodgkiniens [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/lymphoma-101/les-differents-types-de-lymphomes/classification-des-lnh> (Consulté le 11/05/2018).

26- Roman E., Smith A.-G. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011;58(1):4-14.

27- Brice P., Thieblemont C. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes. Paris : Springer ; 2013, 150p.

28- Maes B., De Wolf-Peeters C. Marginal zone cell lymphoma, an update on recent advances. *Histopathology*. 2002;40:117-26.

29- Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. Splenic marginal zone

lymphoma : a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol.* 2003;4(2):95-103.

30- Potier J., Wajszczak B.-L., Petrella T., Ahossi V. Diagnostic d'un lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif pour mobilités dentaires multiples : un cas. *Med Buccale Chir Buccale.* 2016;22:59-62.

31- Russano de Palva G., Laurent C., Lamant L., Delsol G., Brousset P. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. *EMC - Hématologie*, [13-013-A-20], 2009.

32- Cancer.ca. Lymphome diffus à grandes cellules B [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=qc> (Consulté le 19/03/2018).

33- Localisation buccale d'un lymphome de Burkitt: à propos d'un cas Kissi L., El Bouihi R., Lamchahab M., Alaoui A., Benyahya I. Localisation buccale d'un lymphome de Burkitt : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 2017;26:63.

34- Dubey S.-P., Sengupta S.-K., Kaleh L.-K., Morewaya J.-T. Adult head and neck lymphomas in Papua New Guinea: a retrospective study of 70 cases. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(11):778-81.

35- Cancer.be. Lymphomes Non Hodgkiniens - Généralités [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cancer.be/le-cancer/types-de-cancers/lymphomes-non-hodgkiniens> (Consulté le 24/03/2018).

36- Palli-science.com. Cou - ORL [En ligne]. Disponible sur : <http://palli-science.com/imageries-cou-ork> (Consulté le 24/03/2018).

37- Chaker A. Anatomy and Microanatomy of Tonsils. *Encyclopedia of Immunobiology.* 2016 ;420–6.

38- Netter F.-H. Atlas of human anatomy. Est hanover (New jersey) : Novartis : 1989, 525p

39- Ahossi V., Boisramé-Gastrin S., Perrot G., Tazi M., Larras P., Perrin D. Lymphome non hodgkinien à localisation mandibulaire : à propos de deux observations. *Med Buccale Chir Buccale.* 2006;12:21-9.

40- Dearden C., Matutes E. Non-Hodgkin's lymphoma. *Medicine.* 2004;32(6):78-84.

41- Zapater E., Bagan J.-V., Carbonell F., Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Diseases.* 2010;16(2):119-28.

42- El Graoui O., Marouane S., Zamiaty S., Faez S., Oukkach B. La valeur diagnostique de la cytoponction ganglionnaire en hématologie : étude de 40 cas. *Ann Biol Clin.* 2013;71(1):39-42.

43- Rullo, Addabbo, Festa. Tuméfaction indolore d'évolution rapide au maxillaire

supérieur avec muqueuse érythémateuse : diagnostic différentiel et traitement. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c50.

44- Paré A., Joly A. Cancers de la cavité buccale : facteurs de risque et prise en charge. *La Presse Médicale*. 2017;46(3):320-30.

45- Lescaille G., Ernenwein D., Toledo R. Cancers de la cavité buccale : dépistage et facteurs de risque. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*, [7-1115], 2010.

46- Maes J.-M., Raoul G., Omezzine M., Ferri J. Ostéites des os de la face. *EMC - Stomatologie*, [22-062-D-10], 2005.

47- Aubies-Trouilh S., Fricain J.-C. La sialométaplasie nécrosante : revue systématique de la littérature. *Med Buccale Chir Buccale*. 2012;18:347-59.

48- Raut A., Huryn J., Pollack A., Zlotolow I. Unusual gingival presentation of post-transplantation lymphoproliferative disorder: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90(4):436–41.

49- Dupas B., Augeul-Meunier K., Frampas E., Bodet-Milin C., Gastinne T., Le Gouill S. Staging and monitoring in the treatment of lymphomas. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(2):145-57.

50- Montravers F., De Bazelaire C., Kerrou K., Farges C., Huchet V., Talbot J.-N., Frijat J., De Kerviler E. Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant. *Journal de radiologie*. 2008;3(2):371-86.

51- Schmutz G., Le Pennec V., Phi I.-N., Fournier L., Gosme L., Hue S., Kabore K., Provost N. Imagerie des lymphomes abdominopelviques. *EMC – Radiologie et Imagerie Médicale : Abdominale – Digestive*, [33-660-B-10], 2003.

52- Aiken A.-H., Glastonbury C. Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma in the Head and neck. *Radiol Clin N Am*. 2008;46(2):363-78.

53- Juweid M.-E., Cheson B.-D. Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *N Engl J Med*. 2006;354(5):496-507.

54- Hernandez-Maraver D., Hernandez-Navarro F., Gomes-Leon N., Coya J., Rodriguez-Vigil B., Madero R., Pinilla I., Martin-Curto L.-M. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;135(3):293-302.

55- Hicks R.-J., Mac Manus M.-P., Seymour J.-F. Initial staging of lymphoma with Positron Emission Tomography and Computed Tomography. *Semin Nucl Med*. 2005;35(3):165-75.

56- Bodet-Milin C., Salaun P.-Y., Crespin C., Vuillez J.-P., Kraeber-Bodéré F. La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes. *Hématologie*. 2009;15(4):305-12.

57- Ouraini S., Nakkabi I., Benariba F. Lymphome malin non hodgkinien du cavum :

protocoles thérapeutiques et facteurs pronostiques. Pan African Medical Journal. 2015;22:153.

58- 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. Revue Francophone Des Laboratoires. 2017;2017(488):39-48.

59- Lymphomation.org. Patients Against Lymphoma [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lymphomation.org/stage.htm> (Consulté le 25/05/2018).

60- medecine.ups-tlse.fr. Item n° 164 : Diagnostiquer un lymphome malin [En ligne]. Disponible sur : [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/164\\_Lymphomes.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/164_Lymphomes.pdf) (Consulté le 26/05/2018).

61- Zinzani P.-L. Lymphoma: Diagnosis, Staging, Natural History, and Treatment Strategies. Semin Oncol. 2005;32(1 suppl 1):4-10.

62- Cancer.ca. Chirurgie du Lymphome Non Hodgkinien [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/treatment/surgery/?region=qc> (Consulté le 19/03/2018).

63- Fondation-arc.org. Lymphomes non hodgkiniens : les traitements [En ligne]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/lymphomes-non-hodgkiniens-traitements> (Consulté le 24/03/2018).

64- Khoury M.-B., Godwin J.-D., Halworsen R., Hanun Y., Putman C.-E. Role of Chest CT in Non-Hodgkin Lymphoma. Radiology. 1986;158(3):659-62.

65- Bonnet C., Deprijck B., Beguin Y., Fillet G., de Leval L. Traitements actuels du lymphome folliculaire. Rev Med Suisse. 2009;5:1663-7.

66- Heuberger B.-M., Weiler D., Bussmann C., Kuttenger J.-J. Lymphome non hodgkinien de la mandibule. Présentation d'un cas clinique et considérations relatives au diagnostic différentiel ; Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2011;5:455-60.

**Thèse d'Exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2018] – N°:**

Localisation buccale du lymphome malin non hodgkinien : à propos d'un cas clinique. /

**QUENU Guillaume.** 81 p. 25 ill. 66 réf.

**Domaines** : Biologie Orale ; Chirurgie orale ; Pathologie

**Mots clés Rameau** : Lymphomes ; Lymphomes malins non hodgkiniens.

**Mots clés FMeSH** : Lymphomes ; Lymphomes malins non hodgkiniens ; Présentations de cas.

**Résumé de la thèse :**

L'incidence du lymphome malin non hodgkinien a fortement augmenté ces dernières années, ce qui fait de cette hémopathie maligne un véritable enjeu de santé publique.

Les lymphomes malins non hodgkiniens se manifestent principalement au niveau des organes riches en tissu lymphoïde comme les ganglions lymphatiques, mais des localisations, appelées extra-ganglionnaires, sont possible. La cavité buccale représente donc un site d'expression potentiel de ce type de lymphome. Cependant, un grand polymorphisme d'expressions cliniques de ces hémopathies, au sein de la cavité buccale, existe.

Après de brefs rappels concernant l'anatomie et l'hématopoïèse, ce travail aborde les données épidémiologiques, les différents facteurs de risque des lymphomes malins non hodgkiniens ainsi que les principales entités de ces hémopathies. Puis dans une seconde partie, les symptômes cliniques, la démarche diagnostique, les différents traitements ainsi que leurs pronostics sont détaillés. Enfin, la troisième partie expose un cas clinique de lymphome non hodgkinien, localisé au niveau de la cavité buccale.

Le but de ce travail est de présenter les connaissances actuelles de la littérature sur le lymphome malin non hodgkinien puis d'illustrer la prise en charge d'un patient à travers un cas clinique.

**JURY :**

**Président : Professeur Guillaume PENEL**

**Asseseurs :**

**Docteur Laurent NAWROCKI**

**Docteur Cécile OLEJNIK**

**Docteur Fabien GRESSIER**