

# Lymphome non hodgkinien de la mandibule

Présentation d'un cas clinique et considérations relatives au diagnostic différentiel

Mots-clés: Lymphome non hodgkinien des maxillaires, lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, DCBLC

**BENJAMIN M. HEUBERGER<sup>1</sup>**  
**DANIELA WEILER<sup>2</sup>**  
**CHRISTIAN BUSSMANN<sup>3</sup>**  
**JOHANNES J. KUTTENBERGER<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Clinique de chirurgie buccale et maxillo-faciale, Hôpital cantonal de Lucerne

<sup>2</sup> Clinique d'oncologie médicale, Hôpital cantonal de Lucerne

<sup>3</sup> Institut de pathologie, Hôpital cantonal de Lucerne

## Correspondance

D' méd. dent. Ben M. Heuberger  
 Klinik für Mund-, Kiefer-,  
 Gesichtschirurgie/Oralchirurgie  
 Luzerner Kantonsspital

6000 Lucerne 16

Tél. 041 205 45 68

Fax 031 205 45 75

E-mail: benjamin.heuberger@ksl.ch

Traduction de Thomas Vauthier

**Image** en haut: La tomographie par résonance magnétique de la mandibule met clairement en évidence un processus expansif, avec absorption marquée de produit de contraste



**Résumé** Les lymphomes malins représentent environ 5% de l'ensemble des tumeurs malignes. Environ 2 à 3% des lymphomes malins se manifestent tout d'abord dans la région de la tête et du cou. De ce fait, ils occupent le troisième rang des tumeurs malignes de cette région, après les carcinomes épidermoïdes et les néoplasies des glandes salivaires. D'une façon générale, les lymphomes malins peuvent être classés en lymphomes hodgkiniens (LH) et non hodgkiniens (LNH) et, selon la localisation, en lymphomes ganglionnaires (avec atteinte des ganglions lymphatiques) et lymphomes extraganglionnaires (synonyme: extranodulaire).

Les auteurs rapportent le cas d'un lymphome non hodgkinien extraganglionnaire de la mandibule chez une patiente âgée de 47 ans d'origine caucasienne, qui leur a été adressée par son médecin dentiste en raison d'une tuméfaction persistante de la joue gauche, pour laquelle le diagnostic de suspicion d'une infection odontogène avait été posé. Les examens diagnostiques fondés sur l'imagerie ont révélé une tumeur solide volumi-

neuse, avec extension le long du nerf alvéolaire inférieur, jusqu'à la fosse ptérygo-mandibulaire. Le résultat de l'examen histopathologique a conclu à un lymphome non hodgkinien du type diffus à grandes cellules B (DCBLC pour *Diffuse Large B Cell Lymphoma*), positif pour les protéines CD20 et BCL-6. La patiente a été traitée en première intention par une immuno-chimiothérapie (selon le protocole R-CHOP, pour *Rituximab* + *Cyclophosphamide*, *Hydroxydaunorubicin* (*doxorubicin*), *Oncovin* (*vincristine*), et *Prednisone/prednisolone*). La patiente a refusé de se soumettre à une radiothérapie qui lui a été proposée suite à l'immuno-chimiothérapie. Les contrôles de suivi ont montré une rémission complète du lymphome.

Dans ce travail, les auteurs présentent le lymphome non hodgkinien de la sphère maxillo-faciale en tant qu'origine de tuméfactions de diagnostic incertain, avant de discuter certains tableaux cliniques importantes pour le diagnostic différentiel.

## Introduction

Les lymphomes malins représentent un groupe des néoplasies d'origine lymphoréticulaire. La classification distingue entre les lymphomes hodgkiniens (env. 15%) et lymphomes non hodgkiniens (env. 85%) (SHOAT ET COLL. 2004). Les lymphomes non hodgkiniens (NHL ou LNH) sont classés selon leur origine. Ainsi, il existe des lymphomes à cellules B, à cellules T et à cellules NK (pour *Natural Killers* = cellules tueuses naturelles). Font également partie des LNH le lymphome de Burkitt et la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Les lymphomes non hodgkiniens de la sphère cervico-crânienne se manifestent le plus souvent sous forme de lymphomes nodulaires dans les ganglions lymphatiques cervicaux et dans l'anneau de Waldeyer (EPSTEIN ET COLL. 2001; VEGA ET COLL. 2005; ETEMAD-MOGHADAM ET COLL. 20010). Les lymphomes extranodulaires peuvent se manifester dans la région des sinus maxillaires, de la cavité buccale, des maxillaires, des orbites ou des glandes salivaires (EPSTEIN ET COLL. 2001; KEMP ET COLL. 2008). Selon l'origine et la localisation, les symptômes peuvent se manifester par des déficits fonctionnels ou des tuméfactions indolores. Les lymphomes localisés profondément dans les tissus sont souvent difficiles à diagnostiquer. Pour le diagnostic, des examens d'imagerie sont indispensables. Or, le diagnostic clinique et radiologique de suspicion ne peut être confirmé que par l'examen histopathologique avec l'analyse précise du phénotype immunologique. Pour le clinicien, il est important de pouvoir poser un diagnostic rapide et correct de ce type d'affections malignes.

Dans le présent travail, les auteurs illustrent un cas de lymphome non hodgkinien extranodulaire dans la mandibule pour lequel un diagnostic erroné de processus inflammatoire ou infectieux avait été formulé initialement. A l'instar d'un cas similaire publié récemment, le diagnostic définitif n'a finalement pu être posé que par une biopsie, ce qui a permis de faire bénéficier la patiente d'un traitement adéquat (MARTINELLI-KLÄY ET COLL. 2009).

## Présentation du cas

Une patiente âgée de 47 ans d'origine caucasienne nous a été adressée avec le diagnostic de suspicion d'un abcès odontogène

dans la région postérieure gauche de la mandibule. Environ sept semaines auparavant, la patiente avait remarqué une tuméfaction de la joue gauche qui persistait depuis. Pour cette raison, la patiente avait consulté son médecin dentiste traitant pour un contrôle (fig. 1a). Suspectant un abcès dans la région de la 36, le praticien a procédé deux semaines après l'apparition de la tuméfaction à une incision vestibulaire au niveau de la 36. Il a ensuite adressé la patiente à un confrère spécialisé en chirurgie orale pour la suite du traitement. Celui-ci a procédé à l'extraction de la 36 (fig. 1b). Du fait que la tuméfaction ne montrait aucune régression après cette intervention, il a finalement adressé la patiente à la Clinique de chirurgie buccale et maxillo-faciale de l'Hôpital cantonal de Lucerne. Lors de la première consultation dans notre service, la patiente était exempte de symptômes subjectifs. L'examen a révélé la présence d'une tuméfaction ferme de la joue, sans fluctuation, sans érythème de la peau, ni hyperthermie. A part la tuméfaction, la patiente se plaignait de troubles sensitifs progressifs du côté gauche de la lèvre inférieure. Elle répondait par la négative à l'anamnèse concernant des «symptômes B» (fièvre <38 °C, sueurs nocturnes, perte de poids). La sensibilité du nerf alvéolaire inférieur du côté gauche était significativement réduite par rapport au côté controlatéral. A l'examen intrabuccal, on nota une cicatrice sans particularités dans la région de l'incision vestibulaire, effectuée auparavant, ainsi que l'alvéole d'extraction de la 36, également cicatrisée sans particularités. La palpation du côté gauche du maxillaire inférieur a permis de déceler une tuméfaction ferme et tendue, également sans fluctuation. La mobilité du maxillaire inférieur était normale, la distance interincisive maximale était de 52 mm. A l'exception de la 35 dévitalisée, les autres dents du troisième quadrant réagissaient positivement à la neige carbonique. L'orthopantomogramme (OPT) et le cliché «face basse» (incidence de Clementschitsch) montraient une ostéolyse diffuse mal délimitée dans la région 35 à 37 de la mandibule (fig. 2a).

Un premier diagnostic de suspicion d'ostéomyélite avec réaction marquée du périoste et des tissus mous a été formulé avec, comme diagnostic différentiel, une tumeur d'origine inconnue.

A titre d'examen d'imagerie diagnostique, nous avons fait réaliser une tomographie numérisée (CT-scan) et une tomographie par résonance magnétique (TRM ou IRM/MRI) du crâne (fig. 2b et c). L'analyse du CT a mis en évidence une ostéolyse



Fig. 1a Cliché rétro-alvéolaire du 14.2.2009: ostéolyse mal délimitée dans la région apicale aux 35 et 36 endodontiquement traitées, sans réaction particulière dans le voisinage.



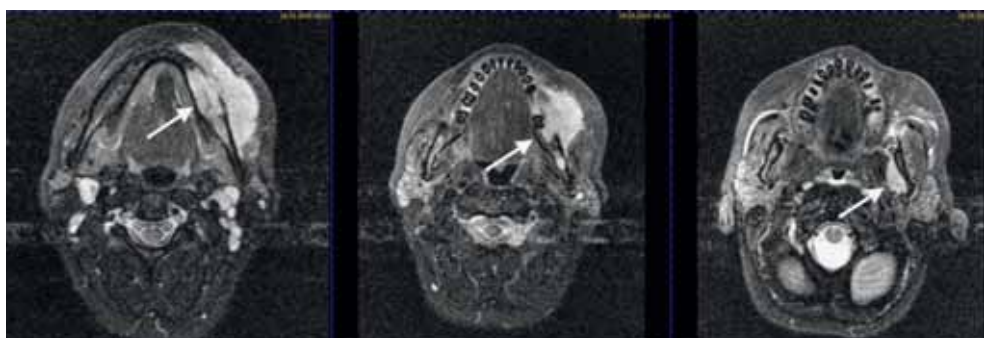
Fig. 1b Cliché rétro-alvéolaire du 28.2.2009 après avulsion, ailleurs que dans la 36, avec ostéolyse diffuse persistante.



**Fig. 2a** OPT du 16.3.2009: ostéolyse inhomogène mal délimitée de la branche horizontale de la mandibule dans la région 35–37.



**Fig. 2b** CT du 17.3.2009, coupes axiale, coronale et sagittale: ostéolyse par endroits mal délimitée de la branche horizontale de la mandibule, avec tuméfaction nette des parties molles.



**Fig. 2c** Tomographie par résonance magnétique de la mandibule (coupe axiale, pondérée en T1): processus expansif avec absorption du produit de contraste dans la branche horizontale gauche de la mandibule et propagation dans les parties molles, ainsi qu'en direction crâniale, le long du nerf alvéolaire inférieur, jusqu'à la fosse ptérygo-mandibulaire (flèches).

au voisinage du nerf alvéolaire inférieur dans la région de la 35 à la 37 de la branche horizontale de la mandibule, une prolifération marquée des tissus mous paramandibulaires du côté gauche et une ostéolyse du maxillaire supérieur gauche dans la région de la 27, avec une discrète réaction inflammatoire des tissus mous. L'imagerie par résonance magnétique a révélé une tumeur paramandibulaire volumineuse du côté gauche de la mandibule, avec extension intra-osseuse le long du canal mandibulaire et émergeant au niveau de l'épine de Spix (lingula mandibulaire). Au vu de ces observations radiologiques, un nouveau diagnostic de suspicion de tumeur du système lymphatique a été formulé.

Pour préciser le diagnostic, une biopsie représentative de la tumeur a été prélevée en anesthésie locale. L'échantillon était composé de tissu blanchâtre ferme mais élastique (fig. 3 et 4). L'examen histologique (fig. 5a) et immuno-histochimique a conclu à un lymphome non hodgkinien du type diffus à grandes cellules B (ICD-O-3 9591/3). Les tests pour les marqueurs de surface CD20 et BL-6 étaient hautement positifs (fig. 5b). Le marqueur de prolifération MIB-1 montrait une activité dans

75% des cellules (fig. 5c). La patiente a été dûment informée de son affection, puis elle a été adressée à la Clinique d'oncologie médicale de l'Hôpital cantonal de Lucerne pour des examens complémentaires et le traitement.

Les examens complémentaires de *staging* (CT du cou, thorax, abdomen, ainsi que biopsie de la moelle osseuse) n'ont pas mis en évidence d'éléments de suspicion d'autres manifestations du lymphome, à l'exception d'un agrandissement des ganglions lymphatiques le long de la gaine carotidienne entourant les éléments du paquet vasculo-nerveux du cou. Pour ces raisons, le *staging* a retenu un stade initial IV E, avec atteinte lymphomateuse de l'os et des parties molles de la mandibule gauche, avec atteinte du maxillaire supérieur gauche dans la région de l'alvéole d'extraction de la 27, ainsi qu'avec des modifications pathologiques en rapport avec les ganglions lymphatiques le long de la gaine vasculo-nerveuse du côté gauche du cou. Le stade IV désigne une atteinte diffuse d'organes ne faisant pas partie des tissus lymphoïdes primaires – par exemple foie, peau et système nerveux central – le complément «E» désigne une atteinte en dehors du système lymphatique.





Fig. 3 Site opératoire avant le prélèvement de la biopsie.



Fig. 4 Vue de la biopsie prélevée.

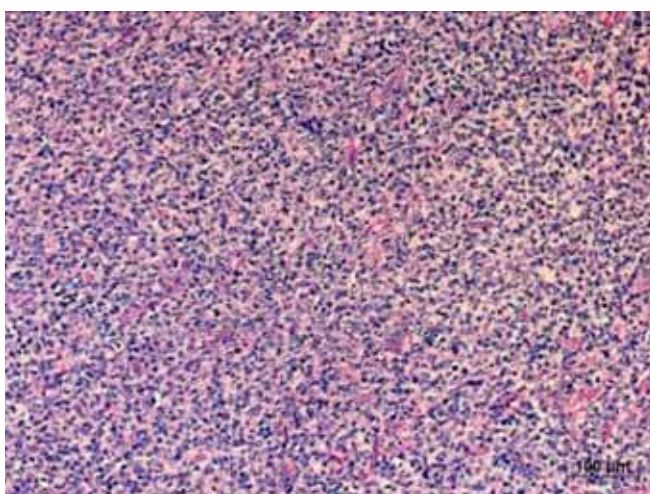


Fig. 5a Vue d'ensemble du tissu tumoral composé d'une infiltration diffuse de cellules blastiques lymphoïdes (coloration HE, grossissement 10×).



Fig. 5b Les cellules tumorales appartiennent à la lignée B (immuno-histochimie, réaction positive pour le marqueur CD20, spécifique des lymphocytes B, grossissement 20×).

## Traitement

Les oncologues ont recommandé à la patiente six cycles d'immuno-chimiothérapie selon le protocole R-CHOP (jours 1–5: médication active, jours 6–14: pause thérapeutique), ainsi que deux immunothérapies par rituximab:

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. jour 1
- Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> i. v. jour 1
- Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> i. v. jour 1
- Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> i. v. jour 1
- Prednisolone 100 mg per os jours 1–5

Outre ces médicaments, la patiente a bénéficié d'une thérapie complémentaire de soutien par pefigrastim, un stimulateur des granulocytes, à raison de 6 mg le jour 1, ainsi que de quatre injections prophylactiques, en administration intrathécale, de cytarabine liposomale 50 mg le jour 1, en raison de l'atteinte du squelette facial sans atteinte du liquide céphalo-rachidien. De plus, les substances suivantes ont été administrées: à titre de prophylaxie antiallergique, clemastine 2 mg i. v. le jour 1, pour l'atténuation des symptômes grippaux, paracétamol 1 g per os le jour 1, contre la néphropathie uratique allopurinol 300 mg per os jours 1–10, en tant que prophylaxie antiémétique, méthylprednisolone 125 mg i. v. jour 1, tropisetron 5 mg i. v. jour 1 et métoproclamide 10 mg per os 3×/j selon besoin. La prophylaxie de l'arachnoïdite lors de chimiothérapie intra-

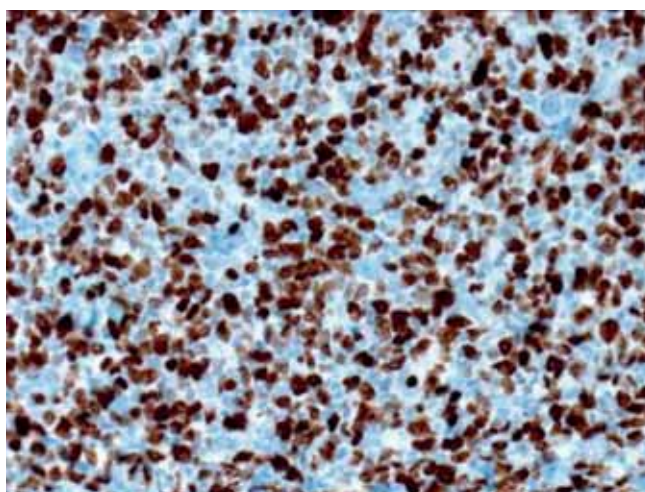


Fig. 5c Activité proliférative élevée du tissu tumoral (immuno-histochimie, réaction positive d'environ 75% des cellules B pour le marqueur de prolifération MIB-1, grossissement 20×).

thécale a été réalisée par de la dexaméthasone 4 mg per os toutes les 12 h, les jours 1–5.

Après le premier cycle d'immuno-chimiothérapie, la tumeur n'était déjà plus palpable, et le PET/CT (tomographie par émis-



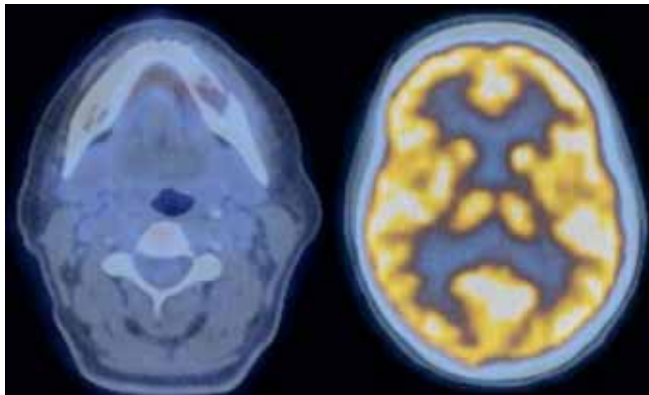


Fig. 6 TEP/CT (tomographie par émission de positons) du 7.4.2009, coupes axiales: après l'immuno-chimiothérapie, la région de la tumeur primitive ne montre plus de tissu fixant le  $^{18}\text{F}$ FDG (fluorodesoxyglucose), contrairement au cortex cérébral.

sion de positons, TEP) ne montrait plus de tissu tumoral fixant le FDG (fluorodesoxyglucose) (fig. 6).

Etant donné que la patiente développait sous immuno-chimiothérapie des effets secondaires marqués, tels que des céphalées, des crampes aux mollets, une toux irritative et une polyneuropathie périphérique sensitive, les oncologues ont renoncé au sixième cycle de R-CHOP, en faveur d'un cycle supplémentaire de rituximab. Un CT du thorax a permis d'exclure une alvéolite allergique induite par les médicaments en tant qu'origine de la toux irritative. Par ailleurs, la toux irritative a disparu spontanément par la suite, les céphalées ont régressé sous dexaméthasone, et la polyneuropathie périphérique sensitive a progressivement diminué.

Après la thérapie active, une IRM du crâne ainsi qu'un CT du cou, du thorax et de l'abdomen ont été effectués pour le contrôle de suivi. Les examens d'imagerie ont mis en évidence des tissus résiduels en régression dans la région de la mandibule et du maxillaire gauche. En raison de l'atteinte intraosseuse, l'équipe traitante a recommandé à la patiente une radiothérapie de consolidation pour la réduction d'une récurrence locale. La patiente a toutefois refusé un tel traitement.

Les contrôles de suivi ont eu lieu tous les trois mois, avec une IRM du crâne ainsi qu'un CT du cou, du thorax et de l'abdomen. 18 mois après la fin du traitement actif, les contrôles ont conclu à une rémission complète durable (fig. 7).

## Discussion

Les lymphomes malins sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes de la cavité buccale et de la région de la face (SHIDOH ET COLL. 1997), et représentent le troisième groupe le plus fréquent dans cette région après le carcinome épidermoïde et les néoplasies des glandes salivaires (PECORARI & MELATO 1998; EISENBUD ET COLL. 1983).

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes lymphoprolifératives qui ont tendance à disséminer dans les tissus extraganglionnaires (LIN & TUCKER 1998; SUTCLIFFE & GOSPODAROVIC 1998). Environ 25% des LNH se trouvent dans des sites extraganglionnaires (RINAGGIO ET COLL. 2000; DAY ET COL. 1991). Parmi ceux-ci, environ 28% se manifestent dans la région de la tête et du cou (FREEMAN ET COLL. 1972), plus précisément, par ordre de fréquence décroissant, les amygdales (32%), les glandes salivaires (16,5%), le reste de la cavité buccale (9,5%) et le nasopharynx (8,8%). En Europe, le point de départ des LNH sont les lymphocytes B dans environ 90% des cas, et seulement 10% sont issus de cellules T ou TK (cellules tueuses naturelles) (RÜDIGER & MÜLLER-HERMELINK 2002). Les LNH peuvent intéresser tant les tissus durs que les parties molles (SHIMA ET COLL. 1990; REGEDI ET COLL. 1991; NADIMI & ILL 1994). Dans son étude à propos de 361 lymphomes malins de la cavité buccale, Epstein décrit 30 cas de lymphomes de la langue, 17 cas au niveau du palais, 7 cas au niveau de la gencive et 3 cas intéressant les lèvres (EPSTEIN ET COLL. 2001). La majorité des lymphomes étaient localisés dans les amygdales (118), dans la région naso-pharyngée (115), dans la glande parotide (58) ou en d'autres sites (13). Le lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, diagnostiqué chez notre patiente, représente le groupe de plus important, soit 30%, des LNH (RÜDIGER & MÜLLER-HERMELINK 2002). L'incidence des LNH augmente avec l'âge: environ 20% des patients atteints de LNH ont moins de 50 ans, environ 50% sont âgés de plus de 70 ans (Chiffres: LIGUE SUISSE CONTRE LE CANCER). En outre, les hommes semblent être atteints plus souvent que les femmes. Les raisons de cette différence ne sont pas encore claires, bien qu'une exposition plus importante à des toxines environnementales, par exemple au cours de la vie professionnelle, soit discutée.

Autant les différents lymphomes sont hétérogènes, autant les symptômes qui motivent finalement des examens plus approfondis sont variables. Les lymphomes peuvent proliférer lentement et sans symptômes particuliers, sous forme de tu-



Fig. 7 IRM du 6.10.2010, coupes axiales et coronales: après la fin de l'immuno-chimiothérapie, le contrôle de suivi ne met plus en évidence d'absorption de produit de contraste dans la région de la tumeur primitive.

meurs indolentes (environ 40%) pendant des années ou des décennies. Or il y a des lymphomes agressifs (environ 60%) qui prolifèrent rapidement et qui peuvent souvent se manifester par des symptômes cliniques à un stade précoce. En raison de la croissance rapide, les patients remarquent relativement tôt une tuméfaction progressive de la région atteinte. En outre, des douleurs, des «symptômes B» (fièvre >38 °C, sudations nocturnes, perte de poids) ou des troubles et déficits sensitifs et fonctionnels peuvent se manifester. Mais par ailleurs, des symptômes similaires peuvent également être dus à la propagation d'une infection, raison pour laquelle il convient de les évaluer dans le contexte des autres observations cliniques. En cas de présence des symptômes évoqués, il est dès lors conseillé de réaliser une prise de sang pour des examens hématologiques et chimiques. En effet, la formule sanguine ou des valeurs hématologiques spécifiques peuvent livrer des informations pertinentes concernant la nature du processus en cause.

Pour poser le diagnostic dans les meilleurs délais, il est important, outre l'anamnèse et l'examen clinique, de réaliser des examens d'imagerie (CT, IRM) qui sont susceptibles de fournir des éléments pertinents pour le diagnostic en cas de tuméfactions d'origine incertaine. En cas de présence d'une tumeur solide ou de suspicion de malignité, le patient devrait être adressé immédiatement à une clinique spécialisée pour préciser

le diagnostic. C'est dans ce cadre que sera prélevée le plus rapidement possible une biopsie représentative, après des examens approfondis d'imagerie médicale, afin d'étayer le diagnostic.

Lorsque l'examen histologique conclut au diagnostic de lymphome malin, il faut immédiatement adresser le patient à un oncologue. Le spécialiste réalisera un *staging* tumoral complet pour déterminer le stade précis de la tumeur et initiera une thérapie adéquate en fonction du stade tumoral.

Selon le type de lymphome et le stade, les modalités thérapeutiques à envisager sont l'immuno-chimiothérapie, la radiothérapie ou une combinaison des deux. Il est actuellement possible de traiter certains LNH de façon curative.

En présence de tuméfactions dans la région des maxillaires, il faut prendre en considération que les lymphomes malins font partie du diagnostic différentiel, bien que dans la majorité des cas, les symptômes soient d'une autre origine. Pour poser le diagnostic définitif et pour la planification du traitement, il est indispensable, dans tous les cas de tuméfaction persistante d'étiologie incertaine dans la région des maxillaires, de procéder au prélèvement d'une biopsie représentative pour poser le diagnostic définitif sur la base de l'examen histologique.

*Bibliographie voir texte allemand, page 454.*