



**HAL**  
open science

# Immunohistochimie des granulomes de la cavité buccale : intérêt dans le diagnostic et le traitement

Marie-Anne Abadir

## ► To cite this version:

Marie-Anne Abadir. Immunohistochimie des granulomes de la cavité buccale : intérêt dans le diagnostic et le traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01598661

**HAL Id: dumas-01598661**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598661>**

Submitted on 2 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2017

Thèse N° :

N° attribué par la bibliothèque :

**THÈSE pour le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR**

**en CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2017

par **ABADIR Marie-Anne**

**IMMUNOHISTOCHEMIE DES GRANULOMES DE LA CAVITÉ  
BUCCALE : INTÉRÊT DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT**

Directeur de thèse : Dr Bruno COURRIER

**JURY**

M. le Professeur Yvon ROCHE	Président
M. le Docteur Aleksandar DAKIC	Assesseur
Mme le Docteur Géraldine LESCAILLE	Assesseur
Mme le Docteur Marion PARIS	Assesseur
Mme le Docteur Juliette ROCHEFORT	Assesseur
M. le Docteur Hervé TARRAGANO	Assesseur
M. le Docteur Bruno COURRIER	Membre invité

# UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme le Professeur Christine CLERICI

Doyen de l'U.F.R. d'Odontologie :

M. le Professeur Robert GARCIA

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

---

## JURY

M. le Professeur Yvon ROCHE

Président

M. le Docteur Aleksandar DAKIC

Assesseur

Mme le Docteur Géraldine LESCAILLE

Assesseur

Mme le Docteur Marion PARIS

Assesseur

Mme le Docteur Juliette ROCHEFORT

Assesseur

M. le Docteur Hervé TARRAGANO

Assesseur

M. le Docteur Bruno COURRIER

Membre invité

**M. le Professeur Yvon ROCHE**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur d'Etat en Odontologie  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Trouvez dans ce travail le profond respect que je vous porte.*

**M. le Docteur Aleksandar DAKIC**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je vous en remercie.*

**Mme le Docteur Géraldine LESCAILLE**

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

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je n'oublierai pas votre grande connaissance transmise au cours de chacune de mes années d'études. Merci pour votre énergie dans l'enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.*

**Mme le Docteur Marion PARIS**

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

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je me souviendrai de vos enseignements au début de mon cursus hospitalier. Merci pour votre gentillesse en travaillant. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.*

**Mme le Docteur Juliette ROCHEFORT**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Merci pour l'immensité de ce que j'ai appris en dernière année à l'hôpital.*

**M. le Docteur Hervé TARRAGANO**

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

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse. Je me rappellerai des valeurs que vous nous avez inculquées : rigueur, précision, excellence mais aussi savoir vivre et sourire.*

**M. le Docteur Bruno COURRIER**

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

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse, en m'aiguillant et me conseillant au mieux à chaque étape. Je vous suis très reconnaissante pour votre aide précieuse et votre enthousiasme. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus chaleureux ainsi que ma profonde et sincère admiration.*

## Table des matières

<b>I. Définition des affections granulomateuses</b> .....	<b>2</b>
I.1 Pathologies de cause infectieuse.....	3
I.1.1 La tuberculose .....	3
I.1.2 La lèpre .....	6
I.1.3 La syphilis .....	7
I.2 Pathologies déclenchées par des corps étrangers .....	8
I.2.1 Le granulome à corps étrangers.....	8
I.3 Pathologies d'agent causal inconnu.....	10
I.3.1 La sarcoïdose .....	10
I.3.2 La maladie de Crohn .....	14
I.4 Pathologies auto-immunes et vasculaires.....	19
I.4.1 La granulomatose de Wegener .....	19
I.5 Pathologies de cause développementale .....	19
I.5.1 Le syndrome de Melkersson-Rosenthal .....	19
I.5.2 La granulomatose orofaciale (GOF) .....	20
I.6 Conclusion .....	24
<b>II. Le granulome à cellules géantes (GCG)</b> .....	<b>25</b>
II.1 Introduction .....	25
II.2 Définition .....	26
II.3 Terminologie .....	26
II.3.1 La forme périphérique du GCG .....	26
II.3.2 La forme centrale du GCG.....	26
II.4 Profil clinique.....	26
II.5 Profil radiologique .....	27
II.6 Données épidémiologiques.....	28
II.6.1 Prévalence, incidence, et fréquence relative .....	28
II.6.2 Age .....	28
II.6.3 Sexe.....	28
II.6.4 Localisation .....	28
II.7 Pathogénicité .....	28
II.8 Pathologie .....	29
II.8.1 Macroscopique .....	29
II.8.2 Microscopique.....	29
II.9 Diagnostic différentiel.....	31
II.9.1 Le GCG et la tumeur à cellules géantes (TCG).....	31
II.9.2 Le GCG et l'hyperparathyroïdie .....	32
II.10 Traitement et récurrence.....	32
II.11 Cas clinique.....	33
II.12 Schéma de la formation du GCG .....	39
II.13 Etude des marqueurs immunohistochimiques du GCG .....	44
II.13.1 RANK, RANKL et l'ostéoprotégérine (OPG).....	45
II.13.2 L'ostéoprotégérine (OPG) et l'ostéocalcine (OC) .....	47
II.13.3 NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ et I $\kappa$ B $\beta$ .....	48
II.13.4 Les cathepsine D, B et L.....	50
II.13.5 L'hormone parathyroïdienne (PTH) .....	52
II.13.6 CD 68 et CD 45 .....	57
II.13.7 VEGF, CD 68 et CD 34.....	58
II.13.8 L'interleukine 4 et l'intégrine $\beta$ 5 .....	60
II.14 Techniques d'histologie et d'immunochimie.....	62
II.14.1 Histologie .....	62
II.14.2 Immunochimie .....	64
<b>III. Discussion</b> .....	<b>68</b>
<b>IV. Conclusion</b> .....	<b>70</b>

# **I. Définition des affections granulomateuses**

Les affections granulomateuses sont nombreuses. Cette grande famille désigne en effet de nombreuses pathologies pouvant comporter, entre autres manifestations cliniques, l'apparition de lésions granulomateuses au niveau de la muqueuse orale, intéressant divers sites, et concernant éventuellement le tissu osseux.

Elles sont très variées et de causes diverses, mais elles ont toutes en commun le processus chronique inflammatoire qui mène à la formation de « granulomes », c'est-à-dire d'entités distinctes présentant un infiltrat inflammatoire chronique, composé de macrophages de forme épithélioïde et d'histiocytes, ainsi que de lymphocytes, plasmocytes ou polynucléaires. Ces granulomes présentent aussi des cellules géantes multinucléées, et des fibroblastes (Alawi 2013).

Les cellules géantes plurinucléées sont de type Langhans (avec des noyaux périphériques disposés en couronnes) ou de type à corps étrangers (avec des noyaux centraux disposés sans ordre).

Le granulome peut évoluer vers la fibrose et parfois la calcification (Kuffer 2009).

Selon Kuffer, pour l'organisme, l'apparition du granulome est une tentative de circonscrire ou d'isoler un agent du non-soi nuisible, non détruit ou éliminé.

D'après Reddy et al., ces pathologies peuvent être de cause infectieuse, déclenchées alors par un microorganisme. Elles peuvent être d'origine :

- Bactérienne : tuberculose, lèpre, actinomycose, rhinosclérome, anthrax, brucellose, syphilis ;
- Fongique : histoplasmosse, blastomycose, phycomycose, aspergillose, cryptococcose, rhinosporidiose ;
- Parasitaire : leishmaniose, myiase, toxoplasmose.

Reddy et al. décrivent également d'autres causes.

Ils parlent de cause traumatique dans le cas du granulome pyogène ou du granulome réparateur. Ils sont déclenchés par un traumatisme et des facteurs locaux ou inflammatoires.

Les granulomatoses peuvent être causées aussi par un corps étranger. C'est le cas du granulome à corps étranger, causé par de l'inflammation, du granulome à cholestérol, des granulomes induits par la cocaïne (causés par l'inflammation et la nécrose), ou encore de ceux induits par le gout (excès d'acide urique).

Parfois l'agent étiologique est inconnu, et la réaction se fait contre un antigène non clairement identifié, comme pour la sarcoïdose ou la maladie de Crohn.

Il y a aussi les maladies vasculaires et autoimmunes : la granulomatose de Wegener, le lupus systémique érythémateux, et enfin le syndrome de Sjögren.

Le syndrome de Melkersson-Rosenthal (granulomatose orofaciale) est de cause développementale.

Cette inflammation a donc une étiologie multifactorielle, pouvant venir d'une réaction aux facteurs génétiques environnementaux, aux organismes infectieux, ou être idiopathique avec un facteur de déclenchement inconnu (Miest et al. 2016).

Certaines de ces pathologies, les plus courantes, sont développées ici.

## **I.1 Pathologies de cause infectieuse**

### **I.1.1 La tuberculose**

#### ***I.1.1.1 Mode de transmission***

Reddy et al. expliquent qu'il s'agit d'une maladie bactérienne causée par le pathogène *M. tuberculosis*, qui est d'abord un pathogène du tractus respiratoire.

Elle est transmise par voie aérienne, par des gouttelettes d'air, affectant surtout le tractus respiratoire et les poumons par passage nasal.

Le contact direct avec des expectorations infectées est le mode de transmission le plus fréquent, mais il existe aussi une transmission lymphatique, hématologique, et une extension aux tissus environnants.

Selon Alawi, la tuberculose est l'une des causes les plus communes de mortalité reliée à une infection. Même si les études épidémiologiques suggèrent que le nombre de cas de tuberculose est en décroissance, l'émergence de la tuberculose résistante aux multi-traitements et même au traitement total (« multi drug » et « total drug ») menace les efforts de contrôle de la maladie.

La virulence de l'organisme, le nombre de bacilles dans l'inoculum, les facteurs génétiques de l'hôte et le statut immunitaire de l'hôte sont les déterminants principaux pour la transmission et la contraction de la maladie.

#### ***I.1.1.2 Manifestations cliniques***

Reddy et al. décrivent la tuberculose primaire, qui est associée à une fièvre épisodique, des frissons, de la fatigue, des malaises, une perte de poids graduelle et une toux persistante, sèche ou grasse. La tuberculose secondaire s'accompagne elle aussi de fièvre, toux, douleur de poitrine et hémoptysie.

La tuberculose miliaire va de pair avec un état de fébrilité aiguë, en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, elle est plus insidieuse avec le développement d'un état de mauvaise santé accompagné d'une anorexie, d'une perte de poids et de fièvre.

Alawi précise que les manifestations de la tuberculose sont variables et généralement restreintes à des complications pulmonaires. Les manifestations orales peuvent être identifiées dans la tuberculose extra pulmonaire ou disséminée, alors qu'elles sont rares dans la tuberculose orale primaire.

Une ulcération qui ne guérit pas est la manifestation la plus commune, des masses localisées ou des œdèmes peuvent aussi être évidents. Dans de rares cas, l'infection peut s'approfondir et imiter une maladie parodontale.

Un élargissement de la glande salivaire unilatérale avec ou sans douleur et une paralysie faciale ont aussi été reportés. Il est important de noter que les manifestations orale et péri-orale de la tuberculose ne sont pas spécifiques. D'autres résultats similaires peuvent être associés avec une variété d'autres causes, comme la néoplasie ou le traumatisme.

#### ***1.1.1.3 Données radiologiques***

Reddy et al. décrivent plusieurs schémas d'implication nodulaire dans la lymphadénite tuberculeuse à la radiographie. Les nœuds revêtent un aspect variable après l'injection du matériau de contraste selon la phase précoce ou tardive de la maladie. Des nœuds avec une aire centrale de nécrose sont observés quand la maladie progresse. Des nœuds fibrocalcifiés sont présents chez les patients traités pour la tuberculose.

La tuberculose du nez et des sinus paranasaux montre des nodules tissulaires mous nasaux et qui s'affinent, et une implication des sinus paranasaux.

L'ostéomyélite tuberculeuse typique avec implication mandibulaire montre une ostéopénie à la radiographie ainsi que des lésions lytiques peu définies avec une sclérose minimale autour.

#### ***1.1.1.4 Processus cellulaires***

Les granulomes formés par cette maladie sont circonscrits par des histiocytes épithélioïdes, des lymphocytes, et des cellules géantes multinucléées, avec une nécrose caséuse centrale. Ces granulomes sont appelés tubercules (Reddy et al. 2016).

Selon Alawi, après l'infection initiale, la phagocytose par les macrophages opère. Des chémokines sécrétées par les macrophages recrutent d'autres cellules et aident à promouvoir la réponse inflammatoire initiale et le remodelage tissulaire. L'activation des cellules T qui suit conduit à l'inflammation granulomateuse, protégeant ainsi les tissus de l'hôte et limitant la croissance des organismes et la dissémination.

Cela dit, même si l'organisme ne réplique plus, il survit à l'intérieur d'un granulome et peut se réactiver après la disparition du granulome. Ces individus qui deviennent déprimés en lymphocytes T ou qui ne peuvent pas avoir de lymphocytes T efficacement actifs sont particulièrement à risque, pas seulement pour la tuberculose primaire mais aussi pour la réactivation de l'affection latente qui mène à la maladie disséminée.

Il y a de rares immunodéficiences innées qui augmentent potentiellement le risque d'infection. Plus communément, une infection VIH non contrôlée est un risque significatif pour la tuberculose. La population à risque inclut aussi les patients qui prennent des médicaments comme des immunosuppresseurs biologiques. Cette classe de médicaments forts est prescrite avec une fréquence en augmentation pour différents cancers et des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou la maladie de Crohn. Ces individus sont à risque, pas seulement pour la tuberculose disséminée ou extra-pulmonaire, mais pour aussi les infections invasives mycobactériennes et fongique.

### ***1.1.1.5 Tests diagnostiques (marqueurs biochimiques de la tuberculose)***

(Alawi 2013)

Une biopsie exposant l'inflammation granulomateuse et la preuve microscopique d'organismes mycobactériens suggère la tuberculose.

On réalise des cultures des expectorations, et éventuellement une amplification par PCR de l'ADN mycobactérien.

D'autres investigations sont nécessaires pour confirmer le diagnostic, comme une radiographie de la poitrine.

Le test à la tuberculine sur la peau est utilisé pour identifier les individus déjà exposés à la tuberculose. Une nouvelle classe de tests diagnostiques est disponible dans le commerce. Ils sont appelés tests de libération des interférons  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT)* et *T-Spot TB (Oxford Immunotec)* sont les plus courants. Ils détectent efficacement la maladie active et l'infection latente de tuberculose mais ne les différencient pas. Donc avec un test positif on a un risque élevé de présenter une tuberculose active actuellement ou dans le futur, et avec un test négatif on ne présente pas de tuberculose.

Ces tests ont comme base que les individus infectés ont des lymphocytes T efficaces circulants dans le sang qui reconnaissent les différents antigènes *M. tuberculosis*. Cette reconnaissance d'antigènes mène à la libération d'interférons  $\gamma$  de ces cellules T qui peuvent être quantifiés. On a donc besoin d'un échantillon de sang frais qui contient des cellules mononucléées viables.

Les tests QFT utilisent deux peptides partiels synthétiques qui stimulent les antigènes *M. tuberculosis*, ESAT-6 et CFP-10, actionnant ainsi la libération d'IFN  $\gamma$  des cellules. Les mêmes antigènes sont utilisés par le test *T-Spot-TB*, sauf que les cellules mononucléées sont incubées avec des protéines synthétiques représentant les séquences d'acides aminés de ESAT 6 et CFP 10 respectivement. Les antigènes sont très rarement exprimés par les mycobactéries non tuberculeuses, donc ces tests sont très spécifiques pour la tuberculose.

Une seule visite est nécessaire avec ces tests, alors que deux le sont avec le test à la tuberculine sur la peau. Un avantage encore plus important est qu'avec ces tests contrairement aux tests à la tuberculine, on n'obtient pas de réponse positive chez les patients vaccinés pour la tuberculose (BCG). Ces tests semblent plus efficaces mais sont plus chers.

### ***1.1.1.6 Traitement***

(Alawi 2013)

La médication la plus commune pour traiter la tuberculose inclut l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol. Une thérapie typique inclut 2 mois des quatre médicaments, suivie de 4 mois d'isoniazide et de rifampicine. Chez les patients déjà traités pour la tuberculose, la streptomycine est ajoutée aux 2 mois de départ, et la thérapie totale dure au moins 8 mois. La tuberculose résistante aux multi-médicaments est une menace émergente pour la santé et la survie humaines. Elle est résistante à la première lignée de médicaments isoniazide et rifampicine. La deuxième lignée est plus chère, moins efficace, et associée à plus de complications.

Dans la tuberculose résistante aux multimédicaments, les régimes de médication actuels varient selon la localisation géographique, mais incluent classiquement l'ajout de fluoroquinolone. La durée totale de la thérapie est d'au moins 18 mois. Le patient doit avoir trois cultures d'expectorations négatives consécutives pour être considéré soigné de la maladie. Malgré une thérapie extensive, un pourcentage estimé de 5 % des patients va rester infecté.

## **I.1.2 La lèpre**

(Reddy et al. 2016)

### ***I.1.2.1 Terminologie***

Elle est appelée aussi maladie de Hansen. C'est une infection chronique causée par *M. leprae*, organisme qui requiert une température du corps froide chez l'hôte pour persister.

Il en existe deux formes :

- la lèpre tuberculoïde (chez les patients avec des réactions immunes fortes) ;
- la lèpre lépromateuse (chez des patients avec des réactions immunitaires réduites).

La lèpre paucibacillaire présente quelques lésions de la peau bien circonscrites, hypopigmentées. Une implication nerveuse résultant de l'anesthésie de la peau affectée est observée. Les lésions orales sont rares.

La lèpre multibacillaire présente, elle, des macules et papules nombreuses, hypopigmentées, s'affinant avec le temps. Un élargissement de la peau peut distendre le visage avec le temps.

Une implication nerveuse mène à la perte de la fonction de transpiration, et à la perte de la sensation de lumière, du toucher, de la douleur et de la température. Cette perte de sensation débute aux extrémités et arrive dans tout le corps.

### ***I.1.2.2 Manifestations cliniques***

On observe des lésions tissulaires orales molles, jaunes à rouges, sessiles, fermes, sous forme de papules s'élargissant et développant une ulcération et une nécrose. Il peut même survenir une destruction osseuse si cet élargissement est très vaste.

Le facies leprosa consiste en une atrophie de l'épine nasale antérieure, de la crête maxillaire alvéolaire antérieure, avec des modifications endonasales inflammatoires.

Une hypoplasie de l'émail et des racines dentaires courtes avec une résorption interne sont présentes. Les nerfs facial et trijumeau peuvent être touchés, ainsi que la langue avec la présence d'une induration parfois. Des lésions érosives orales et ulcérations peuvent survenir parfois aussi.

### ***I.1.2.3 Données radiologiques***

Une radiographie céphalique latérale montre mieux le facies leprosa car on observe la déficience de la région pré-maxillaire, ainsi que les racines dentaires plus courtes au niveau du maxillaire antérieur.

#### ***1.1.2.4 Processus cellulaires***

Les lésions sont des granulomes avec des grappes d'histiocytes épithélioïdes, des lymphocytes, des cellules géantes multinucléées de type Langhans.

Le schéma histologique typique de la lèpre est connu sous le nom de « cellules lépreuses » : des plages de lymphocytes alternées avec des histiocytes vacuolaires.

### **1.1.3 La syphilis**

(Reddy et al. 2016)

#### ***1.1.3.1 Mode de transmission***

Il s'agit d'une maladie causée par *Treponema pallidum* et caractérisée par des épisodes de maladie active interrompus par des périodes de latence.

Elle peut être congénitale ou acquise.

La forme acquise est contractée comme une maladie vénérienne. Si elle n'est pas traitée, trois différents stades existent : primaire, secondaire et tertiaire.

#### ***1.1.3.2 Manifestations cliniques***

La lésion primaire est un nodule surélevé, ulcéré et induré qui produit une lymphadénopathie régionale. Le chancre intra oral peut être apprécié.

Le stade secondaire produit de multiples plaques grises-blanches non douloureuses, recouvrant une surface ulcérée. Elles sont appelées patchs muqueux. Plusieurs autres patchs muqueux adjacents fusionnent pour former un schéma en serpent ou en escargot.

Les sites les plus impliqués sont la langue, la gencive et la muqueuse buccale. Occasionnellement, des lésions papillaires ressemblant à celles des papillomavirus peuvent survenir. Elles sont appelées lata condylomata.

#### ***1.1.3.3 Données radiologiques***

L'ostéomyélite syphilitique cause des modifications ostéolytiques dans le cortex et la médulla, généralement avec un schéma de destruction osseuse agressive comparé aux autres types d'ostéomyélite des mâchoires.

Les séquestres de la syphilis sont difficiles à visualiser radiologiquement car ils sont petits et surviennent souvent dans l'os spongieux.

La périostite proliférative a été bien décrite dans la syphilis secondaire et observée le plus souvent dans les tibias, le crâne, les clavicules, les côtes et le sternum.

La scintigraphie sensible peut détecter des cas sensibles et peut être utile dans la détermination de l'étendue de la maladie pour guider la biopsie osseuse.

#### ***1.1.3.4 Processus cellulaires***

Les lésions primaires montrent un épithélium de surface ulcéré avec plusieurs chaînes vasculaires et un infiltrat inflammatoire chronique intense dans la lamina propria sous-jacente. Cet infiltrat est majoritairement composé de lymphocytes et de cellules plasmiques et montre un schéma péri-vasculaire.

Au stade secondaire, l'épithélium montre une hyperplasie avec une spongiose et une exocytose significatives.

Au stade tertiaire, les lésions montrent une hyperplasie pseudo épithéliomateuse périphérique. Les foci d'inflammation granulomateuse avec des collections d'histiocytes bien circonscrits et des cellules géantes multinucléées peuvent être observés.

### ***1.1.3.5 Diagnostic***

La syphilis congénitale tardive est diagnostiquée par un historique clinique, des signes physiques distincts et un test sérologique positif.

La triade de Hutchkinson (kératite interstitielle, incisives de Hutchkinson, et déficience de la VIIIème paire crânienne (nerf vestibulo-cochléaire)) est un diagnostic.

## **1.2 Pathologies déclenchées par des corps étrangers**

### **1.2.1 Le granulome à corps étrangers**

#### ***1.2.1.1 Mode de contraction***

Alawi explique que les corps étrangers sont la source la plus commune d'inflammation granulomateuse localisée. Il y a de nombreuses substances endogènes ou exogènes qui peuvent créer ces granulomes à corps étrangers.

Les sources endogènes peuvent être des fibres capillaires, des agrégats de kératine et des lipides dérivés de dépôts de cholestérol ou encore des embols graisseux.

Les sources exogènes peuvent être des matériaux dentaires, des sutures retenues et des substances cosmétiques comme de l'acide hyaluronique utilisé pour l'augmentation labiale et péri-labiale.

#### ***1.2.1.2 Manifestations cliniques***

Cette réaction à corps étrangers est associée avec des résultats cliniques non spécifiques qui peuvent inclure des masses non décrites, des érythèmes, un œdème localisé ou généralisé, de la douleur et/ou une ulcération (Alawi 2013).

Selon Reddy et al., ceci est généralement asymptomatique mais parfois les patients décrivent un corps étranger entré dans les tissus (lacération ou traumatisme).

Reportées par Manasse en 1894 pour la première fois, les granulomes de cholestérol sont associés au syndrome de l'angle ponto-cérébelleux. C'est une réaction à corps étrangers, associée majoritairement à des cristaux de cholestérol, et cela mène à des granulomes.

Ceci peut arriver dans tous le corps, comme au niveau du processus mastoïde, de l'os temporal, du rein, du poumon, des testicules et du cerveau. Cette réaction est rare dans les sinus paranasaux, ainsi qu'au niveau des maxillaires (Reddy et al. 2016).

Ceci a lieu plutôt chez les hommes, selon Hirschberg et al.

D'après Kaffe et al., ils sont associés à des odontomes maxillaires.

### ***1.2.1.3 Données radiologiques***

A la radiographie on peut constater une opacification avec un arrangement kystique ou à densité de tissu mou, bien définie par de l'os cortical sclérotique, et une expansion osseuse et une érosion peuvent aussi être notées (Reddy et al. 2016).

### ***1.2.1.4 Processus cellulaires***

Reddy et al. expliquent que le corps crée une réaction aigüe ou chronique, caractérisée par la présence de phagocytes, non digérables par des neutrophiles. Cette réaction peut mener à une inflammation granulomateuse avec une collection de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées.

Des lésions extradurales croissant doucement causent une réponse tissulaire de granulation inflammatoire en présence de cristaux de cholestérol.

Leur pathogénèse est inconnue, Yamazaki a suggéré que la perlécane, observée dans les parois kystiques des granulomes immatures pourrait causer ces granulomes de cholestérol.

Il s'agit de cellules épithéliales non kératinisées entourées d'une capsule fibreuse fine sans cellules inflammatoires. Le tissu granulomateux présente une infiltration lymphocytaire importante entre les fentes de cholestérol dans la capsule fibreuse. L'infiltrat inflammatoire lymphocytaire chronique est dense et diffus, contenant des cellules géantes multinucléées.

### ***1.2.1.5 Diagnostic***

(Alawi 2013)

Une biopsie tissulaire doit être faite pour le diagnostic et dans beaucoup de cas le corps étranger est rapidement évident à l'examen microscopique.

En général, les manifestations cliniques vont diminuer après le retrait de la substance étrangère en complément d'un traitement par corticostéroïdes topiques et/ou intra-lésionnels.

La persistance des signes et symptômes requiert des tests cliniques et de laboratoire supplémentaires pour identifier d'autres sources possibles d'inflammation, surtout si le patient a des manifestations diffuses qui ne peuvent pas être expliquées par la présence d'un matériau étranger.

L'absence de ce matériau n'exclut pas le diagnostic de réaction à corps étranger.

Une évaluation et une anamnèse détaillées doivent être faites pour aider au diagnostic.

Malgré ceci, à part si la substance étrangère est identifiée sur les sections microscopiques, la preuve histologique d'inflammation granulomateuse présente souvent un dilemme diagnostique pour le clinicien. Avec les nouvelles investigations dans la pathogénèse des granulomatoses spécifiques, l'avancée du dépistage génétique et l'accès aux thérapies biologiques de nouvelle génération, les cliniciens ont de nombreuses options à leur disposition pour les aider à établir un diagnostic précis et une thérapie efficace.

### ***1.2.1.6 Traitement***

(Reddy et al. 2016)

Le traitement de choix pour ces granulomes de cholestérol des sinus maxillaires est l'excision chirurgicale, par l'approche de Caldwell-Luc généralement, mais une technique transnasale endoscopique peut également se révéler utile. Les patients symptomatiques sont traités par la chirurgie, tandis que les patients asymptomatiques bénéficient d'un traitement non chirurgical. Le pronostic est bon et les récurrences sont rares avec un traitement efficace.

## **I.3 Pathologies d'agent causal inconnu**

### **I.3.1 La sarcoïdose**

#### ***1.3.1.1 Définition***

(Reddy et al. 2016)

Il s'agit d'une manifestation cutanée avec lymphadénopathie hilare et infection pulmonaire. Le Congrès mondial de Kyoto en 1991 la définit comme un « désordre multisystémique de cause inconnue, qui peut affecter les adultes jeunes ou d'âge moyen, et souvent avec la présence d'une lymphadénopathie hilare bilatérale, d'une infiltration pulmonaire, et de lésions oculaires et cutanées ». Son statut, selon l'American Thoracic Society, l'European Respiratory Society et la World Association of Sarcoidosis, est décrit de la manière suivante : « la sarcoïdose est un désordre multisystémique de cause inconnue, le diagnostic étant établi lorsqu'on a la preuve clinicopathologique de la présence de granulomes à cellules épithélioïdes non caséeux. Les granulomes de cause connue et les réactions sarcoïdes locales doivent être exclues. ».

#### ***1.3.1.2 Epidémiologie***

(Alawi 2013)

Aux États-Unis, les afro-américains et les femmes ont significativement un plus haut taux de sarcoïdose que les caucasiens et les hommes, respectivement.

Il y a aussi une variabilité ethnique en rapport à l'âge d'apparition de la maladie. Dans la plupart des cas, l'âge d'apparition est typiquement entre 20 et 39 ans. Il y a aussi un second pic d'incidence chez les femmes avec apparition de la maladie vers la septième décennie.

Plus l'apparition est tardive, plus le pronostic est pauvre et plus la persistance et progression de la maladie est forte.

#### ***1.3.1.3 Manifestations cliniques***

(Alawi 2013)

Les manifestations de la maladie vont souvent apparaître et disparaître, avec ou sans traitement.

La vaste majorité des individus touchés expose l'implication pulmonaire. Si elle est symptomatique les plaintes les plus communes sont une toux sèche persistante, une dyspnée et/ou une douleur de poitrine. On peut aussi rencontrer des patients entièrement non symptomatiques même avec une preuve objective de la maladie dans sa forme caractéristique, incluant une lymphadénopathie hilare bilatérale observée sur une radiographie de la poitrine.

Les manifestations cutanées peuvent être les signes initiaux de la sarcoïdose chez jusqu'à un tiers des patients. La plupart des manifestations cutanées sont non spécifiques et peuvent varier d'éruptions papulaires, plaques érythémateuses, cicatrices, érythème noueux (les plus communes), à hypopigmentations, ulcérations (moins communes) ou alopécie (rare).

Le lupus pernio est une manifestation cutanée caractérisée par des plaques indurées, brunes-rouges, affectant typiquement le nez et les joues, s'élargissant progressivement et devenant confluentes. Il est pathognomonique de la sarcoïdose. Il peut causer une défiguration significative et est souvent associé avec une maladie systémique et un mauvais pronostic car il peut être récalcitrant au traitement.

Différentes manifestations oculaires, des complications cardiaques vitales, des manifestations neurologiques et/ou des maladies viscérales impliquant le foie, les reins et/ou la rate ont aussi été rapportées sur certains patients.

On peut observer aussi de la fièvre, des malaises, une arthralgie, une perte de poids, des modifications de la vision ou une inflammation oculaire, une lymphadénopathie périphérique, et une hépatosplénomégalie.

Les lésions sont également évidentes sur certains patients et peuvent représenter la première preuve clinique de la maladie. Les manifestations orales typiques de la sarcoïdose sont des ulcérations non douloureuses et non spécifiques et/ou des nodules. N'importe quel site muqueux peut être affecté.

La sarcoïdose peut être élargie et généralisée à la gencive. Dans de rares cas, l'os peut être affecté. Dans la région orofaciale, cela peut se présenter comme une perte osseuse alvéolaire progressive, mimant une maladie parodontale agressive.

L'implication des glandes salivaires peut aussi être en cause. La glande parotide est le plus souvent affectée, les glandes submandibulaires et sublinguales moins souvent.

Quand les glandes majeures sont affectées, les patients peuvent présenter un élargissement unilatéral ou bilatéral. Une variante clinique de la sarcoïdose connue sous le nom de maladie de Heerfordt (fièvre uvéo-parotidienne) est caractérisée par l'élargissement de la glande parotide, de la fièvre, une uvéite et une paralysie faciale.

Les glandes salivaires mineures des lèvres et de la cavité orale peuvent aussi être touchées.

#### ***1.3.1.4 Données radiologiques***

Les preuves d'ostéopénies à la radiographie sont possibles (Reddy et al. 2016).

#### ***1.3.1.5 Processus cellulaires***

(Reddy et al. 2016)

On observe une formation de granulomes épithélioïdes non caséux.

Des grappes d'histiocytes épithélioïdes entourent les lymphocytes.

Les cellules géantes de Langerhans sont vues avec des calcifications basophiles lamellaires connues comme corps de Schaumann ou corps astéroïdes. Dans le nœud lymphatique, des petites structures jaunes appelées corps de Hamazaki-Wesenberg peuvent être vus dans les sinus subcapsulaires.

### ***1.3.1.6 Diagnostic***

Selon Alawi, une biopsie des glandes salivaires labiales peut être utile dans le diagnostic de la sarcoïdose généralisée, même s'il n'y a pas de preuve clinique d'implication orale ou péri-orale.

Un résultat microscopique d'inflammation granulomateuse est nécessaire pour poser le diagnostic clinique de sarcoïdose. Un historique détaillé, avec antécédents familiaux éventuels, accompagné d'un examen clinique approfondi, une radiographie de la poitrine et des tests fonctionnels pulmonaires si besoin, ainsi qu'un examen chimique du sérum, une évaluation ophtalmologique et une numération de la formule sanguine complète sont recommandés comme recherche initiale pour tous les patients avec une sarcoïdose suspectée ou diagnostiquée.

Le diagnostic des patients sans histopathologie se fait sur l'implication d'érythème noueux ou d'arthropathie fibrillaire, l'élargissement nodulaire lymphatique hilair bilatéral, et la sensibilité basse à la tuberculine (Reddy et al. 2016).

### ***1.3.1.7 Recherche de marqueurs spécifiques***

(Alawi 2013)

Il faut noter qu'aucun test spécifique ou analyse spécifique ne peut diagnostiquer cette maladie. La sarcoïdose est donc souvent diagnostiquée par exclusion.

Ceci étant dit, le regroupement familial, les variations ethniques de la prévalence de la maladie et la concordance chez les jumeaux homozygotes en augmentation suggère que la sarcoïdose a une base génétique. Plusieurs jeunes candidats ont été identifiés et la plupart d'entre eux sont regroupés dans le complexe d'histocompatibilité majeur (MHC) sur le chromosome 6. Cette région inclut les gènes de l'antigène à leucocyte humain HLA de classe II, et plusieurs autres gènes impliqués dans l'immunité et la régulation de l'inflammation.

Avec l'avancée des analyses génomiques, d'autres associations génétiques ont aussi été identifiées. En particulier les SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) observés dans les gènes des cytokines (TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), TGF- $\beta_3$  (*transforming growth factor- $\beta_3$* ), interleukine 1A (IL-1A), interleukine 4 (IL-4), interféron - $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )), dans les gènes récepteurs (dont TLR4 (*toll-like receptor-4*) et le récepteur à chémokine 2 (CCR2)), dans le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et dans celui du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).

ACE est significative cliniquement parce que les niveaux d'ACE dans le sérum peuvent être élevés dans la sarcoïdose ; cependant ils ne peuvent pas être utilisés comme marqueurs de diagnostic général de la maladie ou prédire son pronostic.

Les études de l'association génomique large sont devenues le standard dans l'identification génétique des candidats. Une étude récente sur presque 500 patients et sujets contrôles a identifié l'annexine A11 (ANXA11) comme un gène de susceptibilité d'une nouvelle maladie.

L'analyse génétique dans la sarcoïdose a pour but d'identifier les gènes à risque chez les afro-américains. Jusqu'à ce jour, plusieurs loci ont été identifiés sur le chromosome 5. Des investigations pour des gènes de la maladie spécifique dans ces loci sont en cours.

Même si une relation causale entre des agents infectieux ou environnementaux et la sarcoïdose doit encore être établie, un agent infectieux transmissible est suspecté depuis longtemps. Les organismes mycobactériens sont mis en cause.

Un grand nombre de données suggère que la sarcoïdose est une maladie dirigée par des antigènes. C'est pour cette raison que les analyses basées sur l'immunité cherchent à identifier un agent causal externe. Une protéine mycobactérienne spécifique, *mycobacterial catalase-peroxidase*, a récemment été identifiée comme un antigène pathogénique putatif, et une cible de la réponse immunitaire adaptative chez 50 à 80 % des patients atteints de sarcoïdose.

Cette protéine peut être identifiée dans les granulomes sarcoïdiens. De plus, les cellules étant réactives à cette protéine ont été montrées comme diminuant en réponse au traitement systémique ou chez les patients ayant une rémission de la maladie par rapport aux patients avec la maladie active.

Alors que cette protéine paraît prometteuse dans l'identification potentielle d'un organisme causal, ce n'est pas le seul antigène pathogénique dans la sarcoïdose.

D'autres facteurs environnementaux inconnus pourraient aussi influencer la pathogénie de la maladie. La sarcoïdose est une maladie de phénotype hétérogène. La sévérité de la maladie est influencée par les différences ethniques et raciales et la localisation géographique.

#### **1.3.1.8 Pronostic et traitement**

(Alawi 2013)

Les patients présentant une maladie limitée ont souvent un très bon, voire un excellent pronostic. Jusqu'à deux tiers des patients peuvent avoir une résolution spontanée de leur maladie dans les trois premières années après la présentation initiale. À l'opposé, si elle est laissée non traitée, les patients vont montrer des symptômes persistants et une maladie progressive chronique qui demandera une thérapie immunosuppressive à long terme. Les patients atteints d'une sarcoïdose chronique ont typiquement un assez mauvais pronostic. La décision de traiter un patient atteint de sarcoïdose doit être prise en connaissant l'extension de la maladie aux différents organes et tissus, la stabilité de la maladie sur une période d'observation continue, et les probabilités de bénéfices thérapeutiques.

À cause de la nature complexe de cette maladie, il n'y a pas de thérapie standard pour la sarcoïdose. Les corticostéroïdes systémiques restent le traitement de choix pour la maladie systémique généralisée. Les médicaments épargnant les stéroïdes comme le méthotrexate ont aussi été employés mais avec des résultats variables.

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont montré une certaine efficacité dans le traitement de la maladie cutanée, mais la toxicité de ces médicaments limite leur utilisation.

La minocycline peut être bénéfique pour une maladie cutanée limitée.

Même si quelques études ont décrit des traitements pour la sarcoïdose orale, les médicaments mentionnés auparavant ont toutes été utilisées avec différents degrés de succès.

Les stéroïdes intra-lésionnels et/ou topiques peuvent aussi suffire pour une implication muco cutanée localisée ou limitée.

Récemment, des agents anti TNF alpha ont été testés dans des études cliniques et spécifiquement chez des patients avec la maladie systémique. En particulier, le thalidomide, l'infliximab et l'adalimumab peuvent être efficaces dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire et extra pulmonaire.

Comme noté précédemment, l'utilisation de ces agents biologiques augmente significativement la susceptibilité aux maladies infectieuses disséminées, comme la tuberculose et les infections fongiques profondes. Le clinicien doit donc réfléchir à l'analyse bénéfices/risques avant de commencer la thérapie avec un médicament biologique.

## **1.3.2 La maladie de Crohn**

### ***1.3.2.1 Définition***

Pour Reddy et al., il s'agit d'un désordre intestinal inflammatoire chronique, de cause inconnue, affectant majoritairement le tractus gastro-intestinal, incluant la cavité orale.

Elle est d'abord écrite d'abord par Crohn et al. en 1932. C'est une maladie transmurale qui peut affecter tout le tractus gastro-intestinal et la cavité orale.

### ***1.3.2.2 Epidémiologie***

(Alawi 2013)

Cette maladie peut se développer à n'importe quel âge, mais la plupart des patients la développe vers 40 ans. La prévalence chez les blancs est plus importante que chez les autres patients. Les juifs ashkénazes blancs sont significativement associés à un risque plus élevé de développer cette maladie. Il n'y a pas de prédilection en fonction du sexe, mais plus l'âge d'apparition est jeune, plus les chances que le sujet qui développe cette maladie soit de sexe masculin sont élevées. Des études récentes suggèrent une augmentation de l'incidence de cette maladie dans le monde entier, incluant les enfants.

### ***1.3.2.3 Manifestations cliniques***

Ce trouble est caractérisé par des exacerbations et des rémissions spontanées ou induites par les médicaments (Reddy et al. 2016).

Des manifestations extra-intestinales et d'autres désordres immuns sont aussi présents chez ces patients (Alawi 2013).

Elle peut être associée à une anémie, des problèmes oculaires, une dysfonction rénale et des lésions muco-cutanées. Les désordres muco-cutanés associés se présentent sous la forme de granulomes oraux et péri-anaux, causés par l'implication directe du versant gastro intestinal. La réaction est associée à un érythème noueux et un syndrome de Sweet, ainsi qu'à une déficience nutritionnelle (Reddy et al. 2016).

Les manifestations spécifiques de la maladie comptent l'inflammation granulomateuse avec un œdème orofacial, une chéilite granulomateuse, une ulcération buccale, une gingivite... (Miest et al. 2016).

Ces manifestations peuvent être directement liées à la maladie sous-jacente ou secondaires à une déficience nutritionnelle à cause de la malabsorption intestinale (Miest et al. 2016).

Selon Alawi, une fois diagnostiqués, les patients sont rangés selon des critères établis par la Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.

La classification de Montréal est utile pour déterminer la gestion du patient et la stratégie thérapeutique. Ces critères recommandent un vaste dépistage des maladies auto-immunes et des manifestations extra-intestinales. À cette fin, les lésions sont souvent identifiées dans la maladie de Crohn, et elles peuvent représenter la manifestation initiale de la maladie chez certains patients. Les complications orales sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes en général. On peut trouver des stomatites aphteuses, non douloureuses, des gonflements des lèvres, souvent avec des fissures verticales, des lésions papulaires qui donnent à la muqueuse orale une apparence pavée, un érythème ou œdème localisé ou diffus, et une gingivite, comme cité précédemment.

Aucune de ces manifestations n'est spécifique, mais considérées dans ce contexte, elles sont caractéristiques de la maladie de Crohn.

Des ulcérations linéaires profondes noyées dans les plis vestibulaires sont les seuls signes pathognomoniques de cette maladie. Les lésions orales, de façon similaire aux manifestations intestinales, peuvent aller et venir selon les périodes. Dans de rares cas, la maladie de Crohn engendre une pyostomatite végétante caractérisée par des lésions pustulaires muqueuses et des érosions superficielles, souvent avec une éosinophilie périphérique concomitante. Elle peut aussi être déclenchée par une colite ulcérateuse et un adénocarcinome gastro-intestinal.

#### ***1.3.2.4 Facteurs favorisants***

(Alawi 2013)

Comme la sarcoïdose, cette maladie est multifactorielle avec un rôle de l'environnement et de la génétique, incluant le régime alimentaire, le stress psychologique, le tabac, jouant des rôles importants dans la pathogénie de la maladie et/ou son exacerbation.

Les agents mycobactériens et autres agents infectieux sont de possibles candidats, mais aucun organisme spécifique n'a été associé à la maladie.

La surface du tractus gastro-intestinal est colonisée par une microflore vaste avec une diversité biologique. Dans des circonstances normales, il y a une relation de symbiose entre l'hôte et les microbes. Dans cette maladie, cette relation est brisée à cause d'une réponse immunitaire innée à la flore régionale normale affaiblie. La preuve de ceci est basée sur la découverte de plusieurs gènes associés à la maladie impliqués dans la régulation de l'immunité innée (voir 1.3.2.7).

### ***1.3.2.5 Processus cellulaires***

(Reddy et al. 2016)

On observe une inflammation granulomateuse subépithéliale non nécrosante dans les tissus connectifs sous-muqueux. Ces granulomes sont variables d'un patient à l'autre. Il y a une infiltration cellulaire inflammatoire chronique faite de cellules plasmiques et lymphocytaires majoritairement, et parfois de leucocytes polymorphonucléaires.

Des zones de dégénération et de nécrose sont présentes.

### ***1.3.2.6 Diagnostic***

(Alawi 2013)

Comme pour la sarcoïdose, il n'y a pas de critères standards de diagnostic. Une présentation typique est la douleur abdominale, l'anémie, l'arthralgie, des crises de diarrhée répétées, et une perte de poids. Dans la plupart des cas, un diagnostic aigu de maladie de Crohn gastro-intestinale est rendu seulement à la suite d'un historique complet, de résultats physiques, de données d'imagerie, d'analyses de laboratoire dont des études microscopiques et des cultures, de l'endoscopie, une consultation avec différents spécialistes médicaux, et l'exclusion d'autres maladies ressemblant à celle-ci comme la maladie de Behçet.

Le diagnostic de cette maladie est fait sur l'interprétation cumulative des différentes analyses, clinique, radiographique et de laboratoire. La biopsie tissulaire est un important test diagnostique, et l'analyse histopathologique peut révéler une inflammation granulomateuse non caséuse. Seules 50 % des biopsies dans les maladies de Crohn révèlent des granulomes. Dans les intestins, cette maladie est caractérisée par l'apparition de lésions « *skips* » et par la preuve histologique flagrante d'inflammation transmurale. Ceci aide à différencier cette maladie de la colite ulcéraire.

En général, les marqueurs sérologiques ont une valeur incertaine dans les tests diagnostiques de routine pour la maladie de Crohn. Au contraire, quelques-uns de ces biomarqueurs peuvent avoir une utilité dans la prédiction du cours de cette maladie à long terme. Des marqueurs incluant le niveau de protéine C réactive et des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae sont souvent observés chez ces patients. Ils montrent une corrélation avec la sévérité de la maladie. Mais jusqu'à 30 % des patients ne montrent pas cette protéine. Et le taux de cette protéine peut aussi augmenter dans d'autres conditions inflammatoires. De plus, les taux d'anticorps anti S. cerevisiae dans le sérum restent inchangés après une résection intestinale curative.

La calprotectine est une protéine granulocytaire fécale qui a émergé comme un marqueur d'inflammation gastro-intestinale prometteur. Ses taux augmentent significativement dans cette maladie et pourraient avoir une valeur prédictive dans l'identification de la maladie active chez les adultes et les enfants. Selon certaines études, ils pourraient prédire la rechute de la maladie. Les taux retournent à la normale après le traitement.

Mais il y a une augmentation aussi dans d'autres maladies inflammatoires intestinales. De la même façon, les anticorps *anti-neutrophil cytoplasmic* peuvent aussi être élevés dans les maladies intestinales inflammatoires incluant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ; les études suggèrent d'ailleurs que leur augmentation est plus fréquente dans la colite ulcéreuse que dans la maladie de Crohn. Son utilité comme marqueur diagnostique de la maladie de Crohn est donc limitée.

### **1.3.2.7 Recherche de marqueurs spécifiques**

(Alawi 2013)

À la différence de la sarcoïdose, le lien génétique à la maladie de Crohn est bien mieux défini.

C'est une maladie hétérogène phénotypique.

Les liens ethniques et familiaux, la concordance chez les jumeaux monozygotes, et l'anticipation génétique ont tous été confirmés expérimentalement. Il y a au moins 71 loci sur au moins 17 chromosomes différents impliqués. Certains de ces loci augmentent la susceptibilité à la colite ulcéreuse qui est une autre maladie inflammatoire intestinale, mais non associée à l'inflammation granulomateuse. Plusieurs SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) à risque ont été identifiés chez les patients porteurs de la maladie de Crohn. Les SNPs du gène CARD15/NOD2 sur le chromosome 6 sont les plus fortement associés à la maladie de Crohn. CARD15 est une protéine récepteur de reconnaissance intracellulaire jouant un rôle important dans la reconnaissance du dipeptide muramyl peptidoglycane bactérien qui est un constituant des bactéries à Gram + et Gram -.

CARD 15 est exprimée dans les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales incluant les cellules Paneth (trouvées dans l'intestin grêle et jouant certainement un rôle critique dans l'immunité microbienne et la défense de l'hôte). Il y a plusieurs types de ces SNPs CARD15 différents, tous présents dans la même région codante du gène, et spécialement dans la région codant le domaine de la protéine *leucine-rich repeat ligand-binding*.

Une altération de ces fonctions provoque une diminution de l'expression des peptides antimicrobiens, moins de propagation de lymphocytes antibactériens, moins de transcription des cytokines critiques et moins d'autophagie, processus de dégradation lysosomale catabolique dans lequel les cellules dégradent leurs propres composants dont les protéines et organelles, ainsi que les pathogènes intracellulaires, comme moyen d'assurer leur propre survie. Ce processus joue donc un rôle important dans la réponse immunitaire innée aux micro-organismes intracellulaires.

Les SNPs dans les autres gènes associés à l'autophagie comme ATG16L1, CARD9, IRGM and LRRK2 existent aussi.

Donc, une réponse immune innée anormale aux pathogènes intracellulaires est d'abord pensée comme expliquant la pathogénie de la maladie de Crohn, au moins chez certains patients. D'autres gènes dont ceux impliqués dans la régulation de la fonction intestinale de barrière, la différenciation lymphocytaire, la migration leucocytaire, l'immunité adaptative et l'apoptose ont aussi été mis en lien avec la maladie de Crohn.

Cela dit, l'inflammation granulomateuse dans les tissus n'est toujours pas expliquée. De plus, les loci de susceptibilité à la maladie donnent seulement moins d'un tiers de risque pour la maladie de Crohn. On pense donc que des facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le développement de cette maladie.

### ***1.3.2.8 Traitement***

Alawi explique que comme pour la sarcoïdose, le but premier du traitement est de supprimer l'inflammation, promouvoir la guérison muqueuse, et interrompre la progression de la maladie pour diminuer la morbidité.

Le médicament initial de choix actuel dépend de l'extension de la maladie, de l'activité de la maladie, et des comorbidités associées. Les corticostéroïdes et les thérapies biologiques anti TNF alpha, dont l'infliximab, ont prouvé une efficacité dans le traitement de la phase aiguë. Ceci peut être combiné avec des médicaments immuno-modulateurs comme le méthotrexate ou une thiopurine comme l'azathioprine pour une maintenance à long terme. Si les manifestations sont restreintes à la cavité orale, les stéroïdes intra-lésionnels ou topiques à haut potentiel peuvent être suffisants. Les antibiotiques dont le métronidazole ou la ciprofloxacine peuvent être nécessaires chez les patients avec des abcès ou des fistules. La sulfasalazine et les 5-amino-salicylates sont une autre classe commune de médicaments utilisés pour traiter la maladie de Crohn.

Pour traiter la maladie de Crohn chez les patients qui ne répondent pas à la thérapie pharmacologique ou qui ont des maladies intestinales obstructives, la chirurgie est souvent nécessaire (Alawi 2013).

Mais l'acte chirurgical est à réaliser de préférence quand la maladie a été stabilisée avec une thérapie médicale (Miest et al. 2016).

Le suivi à long terme est recommandé pour les patients avec cette maladie. Ces patients ont un risque élevé de cancer de l'intestin grêle (Alawi 2013).

### ***1.3.2.9 Lien avec la granulomatose orofaciale (voir 1.5.2)***

Selon Miest et al., à cause des similarités clinique et histopathologique de la maladie de Crohn et de la granulomatose orofaciale, la relation entre les deux entités n'est pas claire.

Le lien entre granulomatose orofaciale et maladie de Crohn est actuellement débattu avec des preuves récentes suggérant trois entités existantes : la maladie de Crohn classique (maladie de Crohn gastro-intestinale établie avec implication orale), la granulomateuse orofaciale avec implication gastro-intestinale, ou encore la granulomateuse orofaciale sans implication intestinale.

On peut observer une augmentation des immunoglobulines A salivaires chez les patients atteints de granulomatose seule ou combinée à une maladie de Crohn, mais pas chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn isolée.

Il a été suggéré que la granulomatose présente dans l'enfance pouvait prédire le développement de la maladie de Crohn.

Alawi confirme qu'il n'y a toujours pas de consensus quant à savoir si la granulomatose orofaciale est un désordre clinique distinct ou simplement la manifestation initiale de la maladie de Crohn, ou éventuellement de la sarcoïdose.

## **I.4 Pathologies auto-immunes et vasculaires**

### **I.4.1 La granulomatose de Wegener**

#### ***I.4.1.1 Définition***

Il s'agit d'une maladie inflammatoire systémique idiopathique (Reddy et al. 2016).

#### ***I.4.1.2 Manifestations cliniques***

D'après Reddy et al., elle est caractérisée elle aussi par une inflammation granulomateuse, et est généralement associée avec les voies aériennes supérieures et inférieures. Une implication rénale cause une glomérulonéphrite segmentaire nécrosante qui est proliférative.

Elle peut affecter de nombreux systèmes : souvent le tractus respiratoire supérieur, les poumons et les reins, parfois la peau, le cœur, les glandes salivaires, les yeux et les orbites, la poitrine, le tractus gastro-intestinal, la rate et la glande thyroïde. Elle peut être associée aussi au système vasculaire et neurologique.

Les symptômes initiaux sont une rhinorrhée persistante et un épiphora.

6 à 13 % de ces maladies sont associées à des manifestations orales. Elles sont les premiers signes de la granulomateuse de Wegener. Les sites touchés sont la muqueuse orale, les lèvres, les gencives et la muqueuse alvéolaire.

#### ***I.4.1.3 Données radiologiques***

La radiographie montre une perte osseuse alvéolaire, souvent associée à des lésions gingivales. Une radiographie des poumons peut aussi montrer des lésions (Reddy et al. 2016).

#### ***I.4.1.4 Processus cellulaires***

L'inflammation granulomateuse est présente : on observe des zones nécrotiques avec des limites serpiginieuses entourées de cellules géantes multinucléées. Des infiltrats cellulaires inflammatoires aigus et chroniques sont possibles aussi (Reddy et al. 2016).

#### ***I.4.1.5 Traitement***

Le traitement symptomatique débute avec la prophylaxie orale, et l'excision de la gencive hyperplasique est possible. Des corticostéroïdes et des médicaments cytotoxiques comme la cyclophosphamide sont classiquement administrés. Le méthotrexate et l'azathioprine sont utilisés efficacement en traitement de maintenance de la rémission (Reddy et al. 2016).

## **I.5 Pathologies de cause développementale**

### **I.5.1 Le syndrome de Melkersson-Rosenthal**

#### ***I.5.1.1 Définition***

C'est un désordre neurocutané complexe.

Il est décrit par Melkersson en 1928 d'abord puis par Rosenthal en 1930 comme paralysie faciale avec gonflement de la lèvre et langue fissurée. Il se caractérise par un œdème orofacial et une dysfonction nerveuse craniofaciale (Reddy et al. 2016).

« La triade composée des signes œdème des lèvres localisé (granulomateuse de Miescher), paralysie du nerf facial et lingua plicata (langue fissurée) est appelée syndrome de Melkersson-Rosenthal). » (Miest et al. 2016).

La (macro)chéilite granulomateuse de Miescher est une forme monosymptomatique du syndrome de Melkersson-Rosenthal limitée à l'atteinte d'une ou des deux lèvres. Elle est beaucoup plus fréquente que la forme complète, avec laquelle il existe des cas intermédiaires et des formes passagères, la paralysie faciale étant la manifestation la moins fréquente (Kuffer 2009).

### ***1.5.1.2 Manifestations cliniques***

(Reddy et al. 2016)

Les facteurs étiologiques sont les allergies, la syphilis, les infections orales bactériennes, la lymphogranulomatose bénigne, l'hérédité, et le virus de l'herpès.

On observe un gonflement d'une ou des deux lèvres (supérieure ou inférieure), unilatéral ou bilatéral et un œdème menant à un élargissement dont l'apparence est rouge brune.

Les lèvres, les paupières, le nez, le menton et le front peuvent être gonflés, mous ou fermes, possiblement élastiques. Des altérations des sécrétions des glandes salivaires et lacrymales peuvent survenir.

Histologiquement, ceci apparaît comme une lésion granulomateuse, de la même manière que dans la tuberculose et la sarcoïdose.

### ***1.5.1.3 Processus cellulaires***

Les granulomes sont non spécifiques, avec un infiltrat cellulaire inflammatoire chronique, composé de lymphocytes et d'histiocytes avec des cellules géantes multinucléées. Ces granulomes sont visibles dans la lamina propria (Reddy et al. 2016).

## **1.5.2 La granulomatose orofaciale (GOF)**

### ***1.5.2.1 Définition***

Ce terme est introduit en 1985 dans une étude de Wiesenfeld et al. portant sur 60 patients. Il définit l'aspect clinique d'œdème labial ou facial récidivant puis persistant du syndrome de Melkersson-Rosenthal et de la chéilite granulomateuse de Miescher (Kuffer 2009).

C'est un désordre inflammatoire granulomateux non caséux restreint aux tissus oral et péri-oral (Alawi 2013).

### ***1.5.2.2 Epidémiologie***

Elle peut se développer à tout âge, mais survient plutôt chez les adultes jeunes. Il n'y a pas de préférence de sexe ni raciale (Miest et al. 2016).

### ***1.5.2.3 Manifestations cliniques***

La GOF peut affecter tous les tissus faciaux, les lèvres étant le site le plus commun, non douloureux, avec œdème non pruritique.

Ceci peut être récurrent et progresser vers un œdème plus sévère et persistant. Cet œdème peut être asymétrique avec l'implication d'une des deux lèvres, ou la possibilité d'un côté plus impliqué que l'autre (Miest et al. 2016).

Moins communément, d'autres sites oraux muqueux, comme la muqueuse buccale, sont affectés. Des fissures verticales sont souvent retrouvées (Alawi 2013).

On peut observer une ulcération orale, une gingivite, des excroissances gingivales et une chéilite angulaire (Miest et al. 2016).

On observe une hyperhidrose ou anhidrose, des larmoiements, une hypoguesie, une hyperacousie, et des migraines (Miest et al. 2016).

### ***1.5.2.4 Diagnostic***

Bien que la GOF se caractérise par des granulomes non caséux, les réactions à corps étrangers, les maladies infectieuses, la maladie de Crohn et la sarcoïdose doivent toutes être exclues avant de faire un diagnostic de GOF. C'est donc un diagnostic par exclusion (Alawi 2013).

Miest et al. écrivent que le diagnostic de granulomatose doit être suspecté chez les patients présentant un gonflement orofacial récurrent et persistant.

Une biopsie des régions affectées à l'aide de l'hématoxyline et de l'éosine peut être utile pour faire une preuve histologique d'un granulome non caséux ou d'autres fonctionnalités caractéristiques.

D'autres études diagnostiques peuvent être menées, guidées par chaque patient selon son affection (allergies, tuberculose, maladie de Crohn...).

Il y a quelques études dans la littérature sur l'implication hématologique et immunologique dans la granulomatose. En effet même si des anomalies hématologiques ne sont pas attendues dans la granulomatose idiopathique, certaines études ont indiqué qu'elles surviennent parfois. Une hémoglobine basse, une lymphopénie, un taux de ferritine bas, un taux de folates bas, des marqueurs de l'inflammation élevés avec un taux de sédimentation érythrocytaire et des protéines C réactives élevées, des anticorps coéliqués, des taux d'alkaline phosphatase et d'immunoglobulines E élevés sont observés éventuellement.

### ***1.5.2.5 Recherche de marqueurs spécifiques***

L'étiologie de cette maladie reste inconnue.

Des agents infectieux et des facteurs génétiques ont été proposés, mais aucun n'a été prouvé comme associé à la maladie (Alawi 2013).

Miest et al. s'intéressent à la prédisposition génétique pour cette pathologie. Les résultats sont épars. La suggestion d'un héritage autosomal dominant avec pénétrance variable est donnée et une translocation autosomale de novo est décrite. La granulomatose orofaciale pourrait être liée aux génotypes et haplotypes HLA (antigène à leucocyte spécifique humain). HLA-B16 and HLA-Cw3 sont potentiellement mis en cause.

Ils décrivent la présence d'un lympho-œdème et d'un infiltrat péri-vasculaire lymphocytaire, souvent composé de lymphocytes T CD4+, et d'autres lymphocytes T et B.

Dans la littérature, on note une évolution des théories.

D'abord, aucune différence significative dans la diversité des récepteurs aux cellules T des lymphocytes lésionnels et du sang périphérique n'a été montrée, indiquant une convergence au hasard des cellules inflammatoires. Ce flux non déterminé des cellules T sur les sites d'inflammation encourage l'idée que le tissu lésionnel peut ne pas exprimer un antigène cible spécifique.

Puis, en analysant la variabilité des récepteurs aux cellules T bêta (TCR bêta), une variabilité restrictive et une expansion clonale des lymphocytes suggérant une hypersensibilité secondaire en réaction à un antigène a été trouvée.

Enfin, l'examen des sous-populations de cellules T et des profils de cytokines dans les tissus de patients à granulomatose a montré des cellules T *helpers 1* médiateurs de la réponse immunitaire, supposant une base immunologique à la granulomatose.

Selon Miest et al., un lien est aussi possible avec l'allergie, supposé par la présence de cellules dendritiques B subépithéliales, avec la preuve de leur changement de classe en immunoglobulines E (IgE).

Des allergies à des composants alimentaires et des matériaux dentaires pourraient également être impliquées dans la granulomatose orofaciale mais peut-être pas en tant que cause mais plutôt en tant que facteur d'exacerbation des signes et des symptômes de ces patients.

Certains de ces patients ont une prévalence significativement plus haute d'allergie (antécédents d'asthme, de dermatose atopique, de rhinite allergique ou d'allergies alimentaires), et des taux plus élevés d'immunoglobulines E du sérum par rapport aux patients tests.

De multiples composants alimentaires ont été rapportés comme cause ou contribuant à la GOF comme les œufs, les cacahuètes, la farine, le chocolat, le glutamate de monosodium, le cobalt, l'acide benzoïque etc.

Des allergies au dentifrice et aux matériaux de restauration dentaire comme l'amalgame et le mercure ont aussi été décrites.

Plus d'études sont nécessaires mais le rôle possible d'allergie orale et de réaction d'hypersensibilité médiée par les immunoglobulines E déclenchée par l'exposition de la muqueuse oro-pharyngée aux allergènes alimentaires réagissant de façon croisée avec les pollens est soulevé.

Des études additionnelles décrivent l'amélioration des signes et des symptômes chez les patients qui pratiquent des régimes d'élimination, ce qui renforce la preuve de cette hypothèse.

Miest et al. rapportent également que des agents microbiologiques ont été associés avec cette granulomatose, la tuberculose, la sarcoïdose et la maladie de Crohn.

Les études se sont d'abord concentrées sur *Mycobacterium tuberculosis*, *mycobacterium paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, et *Borrelia Burgdorferi*.

La relation entre *Mycobacterium tuberculosis* et la granulomatose reste non déterminée car cette bactérie a été rapportée chez les patients à granulomatose en utilisant les techniques d'amplification sur des tissus frais et intégrés dans la paraffine. Une augmentation des anticorps du sérum à la protéine de stress mycobactérienne est observée, mais *Mycobacterium paratuberculosis* n'a pas été retrouvée dans la PCR.

Les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* ont été associés à la maladie de Crohn avec une étude les plaçant comme marqueurs de l'implication orale.

Les patients présentant la granulomatose et la maladie de Crohn ont des anticorps salivaires et du sérum élevés et des immunoglobulines A salivaires et parotidiennes élevées. Les spirochètes sont aussi mises en cause.

Le rôle de *Borrelia Burgdorferi* est également soupçonné suite à une recherche sur la réponse aux traitements à la pénicilline.

#### ***1.5.2.6 Traitement***

Alawi rapporte plusieurs traitements documentés, mais leur preuve est limitée.

Les traitements des infections dentaires et l'évitement d'allergène identifiable peuvent aider. Les traitements topiques incluant les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la calcitonine peuvent avoir leur utilité dans une maladie légère, et des thérapies de combinaison ont été trouvées pour être supérieures au traitement topique seul. Les corticostéroïdes systémiques et intra-lésionnels sont restés la thérapie de choix pour la GOF (doses de 10 à 40 mg par millilitre d'acétonide de triamcinolone). Cette thérapie semble sans danger et efficace et préférée aux corticostéroïdes systémiques, donnant moins d'effets indésirables systémiques.

Les anti-microbiens oraux comme la lymécycline, la minocycline, la roxithromycine, le métronidazole, et l'azithromycine peuvent être efficaces. La clofazimine ou le thalidomide le sont aussi.

Des agents systémiques additionnels seraient efficaces comme l'hydroxychloroquine, le méthotrexate, la dapsonne, l'azathioprine, et le mycophénolate mofétil (Miest et al. 2016).

Les médications évitant les stéroïdes sont utilisées particulièrement chez les patients qui présentent une maladie chronique ou réfractaire.

Les thérapies anti TNF alpha peuvent être bénéfiques à court terme mais à long terme, les bénéfices restent peu clairs. Ces thérapies, particulièrement infliximab et adalimumab, sont prometteuses pour traiter la granulomatose même si des études complémentaires sont nécessaires (Miest et al. 2016).

Une rémission spontanée est rare et souvent les patients développent des récurrences. Un suivi à long terme est recommandé puisque la progression vers une maladie systémique sous forme de maladie de Crohn ou même de sarcoïdose peut apparaître (Alawi 2013).

## **I.6 Conclusion**

Il est assez clair que pour chacun de ces granulomes présents dans la cavité buccale, aucun test diagnostique spécifique et aucun marqueur ciblé n'est utilisable.

En effet, ces granulomes représentent tous des symptômes de l'inflammation chronique des diverses pathologies développées. Et les moyens de reconnaissance de ces pathologies ne se font que par le biais de l'identification de la pathologie elle-même (via les signes et symptômes systémiques de la maladie). Aucun marqueur spécifique de l'inflammation granulomateuse n'est présenté.

Les lésions granulomateuses chroniques secondaires à une maladie infectieuse à mycobactéries telle que la tuberculose, ou à une infection dentaire, présentent des caractéristiques inhérentes aux bactéries responsables de ces infections : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, ou encore *Borrelia burgdorferi*.

Une augmentation des anticorps sériques aux protéines mycobactériennes est rapportée comme « marqueur de l'implication buccale » de ces maladies.

Les granulomes présents dans les maladies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn ou la sarcoïdose, les granulomes allergiques, ou encore les granulomes primaires, idiopathiques, tels que la chéilite de Miescher, se caractérisent par un lympho-œdème et un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire composé de lymphocytes T et B, qui sembleraient présenter des récepteurs  $\beta$  spécifiques et une expansion clonale de lymphocytes T suggérant une réaction hypersensible à un antigène.

La présence dans les granulomateuses idiopathiques d'un taux bas d'hémoglobine, de fer et ferritine, d'une lymphopénie, d'un taux de folates bas est notée, ainsi que celle de nombreux marqueurs inflammatoires avec un taux élevé de sédimentation érythrocytaire et de protéine C réactive, d'anticorps cœliaques, et d'un taux de phosphatase alcaline élevé.

Le taux salivaire et parotidien de certaines immunoglobulines, comme les immunoglobulines A, avec leurs chaînes légères lambda et kappa, semble élevé chez ces patients. Et la présence d'immunoglobulines E fournit la preuve d'une cause immunologique et d'un lien avec l'allergie. C'est le cas de la granulomatose orofaciale.

Dans le cas de la sarcoïdose et la maladie de Crohn, la cause génétique est établie avec les anomalies chromosomiques associées.

Mais aucun marqueur spécifique d'un des granulomes n'est présenté. Ces pathologies sont d'ailleurs souvent diagnostiquées par exclusion, comme vu précédemment.

Il existe un autre granulome non décrit encore ici, très particulier, dont l'étiologie et l'histopathogénie ne sont pas encore totalement élucidées. Il s'agit du granulome à cellules géantes.

## **II. Le granulome à cellules géantes (GCG)**

### **II.1 Introduction**

Ce granulome particulier, rarement associé à une maladie systémique (parfois associé à une hyperparathyroïdie), mérite d'être étudié de près.

Il s'agit d'une lésion bénigne ici aussi, mais il peut être très agressif et donner lieu à d'importantes exérèses chirurgicales pour son traitement.

Assez peu connu auparavant, il a été plus documenté ces derniers temps.

De par la présence de ses cellules géantes, des données plus précises sur sa pathogénicité et les processus cellulaires en cause dans sa formation sont graduellement acquises.

En effet, les quelques études conduites ces dernières années nous orientent sur la nature de ses cellules géantes, qui pourrait nous indiquer son origine.

Plusieurs hypothèses sont actuellement proposées pour expliquer la création et la présence de ces cellules géantes.

Quelques chercheurs s'intéressent aujourd'hui à la différenciation cellulaire autour de ce granulome à cellules géantes et les résultats des études immunohistochimiques ont pu identifier certains marqueurs.

Ceci pourrait mener à de meilleurs indices diagnostiques, et retentir sur le traitement (et la récurrence de ce type de lésions).

Les auteurs eux-même, comme Reichart, reconnaissent que ce granulome à cellules géantes pose de réelles difficultés diagnostiques.

Il serait intéressant d'élaborer une fiche des protéines engendrées par ce granulome, permettant d'expliquer son hormono-sensibilité, sa pathogenèse et sa sévérité.

Il a été supposé que ce granulome à cellules géantes découlerait d'une source physique traumatique (de type surpression, choc...), pérennisée par des facteurs favorisants tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une sécheresse buccale, ou des prothèses mal adaptées, qui déclencheraient une réaction inflammatoire. Mais ceci ne se vérifie pas cliniquement. En effet, il semble apparaître sans être la suite d'un choc ni d'un traumatisme.

Le terme de cause traumatique est utilisé dans la littérature, mais en réalité son étiologie reste véritablement inconnue à ce jour.

De même, il est difficile de comprendre pourquoi et comment il récidive après son exérèse. Y aurait-il la présence d'une matrice cellulaire qui puisse redonner naissance à la lésion même après son exérèse chirurgicale ?

## **II.2 Définition**

Les GCG sont des lésions bénignes, prolifératives, non néoplasiques (Sandhya et al. 2016).

Il existe une forme dite périphérique intéressant la muqueuse buccale, et une forme dite centrale ou centro-osseuse, intéressant l'os sous-jacent.

Ces lésions sont retrouvées exclusivement dans les maxillaires.

Elles sont distinguées des autres lésions des maxillaires par Jaffe en 1953. Il les a appelées granulomes à cellules géantes « réparateurs ». Plus tard, le terme « réparateurs » a été aboli car toutes les lésions ne guérissent pas d'elles-mêmes (Aditya et Aditya 2016).

## **II.3 Terminologie**

### **II.3.1 La forme périphérique du GCG**

La forme périphérique du GCG représente une masse isolée de tissu mou, localisée sur la gencive pour les personnes dentées, ou sur la muqueuse de la crête alvéolaire chez les sujets édentés (Reichart et Philipsen 2004).

Il se présente cliniquement comme un nodule de la gencive marginale de quelques millimètres à 2 ou 3 centimètres de diamètre, presque toujours ulcéré. Le fond de l'ulcération est de couleur rouge brunâtre voir un peu bleutée (Kuffer 2009).

### **II.3.2 La forme centrale du GCG**

(Reichart et Philipsen 2004)

Le granulome à cellules géante central est intraosseux, de croissance lente.

Le ratio entre les formes périphérique et centrale semble aller de 3:1 à 4:1.

Les deux variantes montrent des caractéristiques histologiques identiques.

## **II.4 Profil clinique**

Les symptômes varient considérablement, mais la douleur est rarement présente.

Reichart et Philipsen décrivent une possible apparition de la lésion dans les maxillaires supérieur et inférieur, mais expriment une prédominance claire pour la mandibule. Des lésions plus larges peuvent produire un œdème local des maxillaires. Parfois l'expansion est rapide. La réaction proliférative périostée est souvent faible. La perforation du périoste peut aboutir à une excroissance se présentant comme une masse de tissu mou mimant la forme périphérique du GCG.

Ces lésions peuvent distendre l'os et déplacer les dents (Ahmed et Dunlap 2016).

Il existe une version agressive (différents degrés existent) qui semble récidiver après le traitement (13 à 49 % d'incidence) (Sandhya et al. 2016).

Cette forme agressive présente des caractéristiques plutôt issues d'un processus néoplasique que réactif. Ces lésions sont souvent associées à une douleur ou une paresthésie, une perforation corticale et une résorption radiculaire (Reichart et Philipsen 2004).

Selon Sandhya et al., la plupart des GCG sont présents chez des patients avec une maladie systémique concomitante. Seuls 10 à 15 cas de GCG isolés ont été rapportés dans la littérature anglo-saxonne.

Ils écrivent que l'étiologie et le comportement clinique de ces lésions sont encore discutés.

On pensait initialement qu'elles étaient reliées aux dents même si elles ne sont pas complètement odontogéniques à l'origine.

Puis, on pensait qu'elles étaient dérivées des odontoblastes, ce qui expliquait leur apparition prédominante chez les jeunes et dans les maxillaires, qui sont déjà été le siège de dents.

Des lésions similaires sont rarement retrouvées ailleurs dans le corps et sont généralement considérées comme une variante d'ostéosarcome de bas grade.

La plupart du temps, elles causent une expansion asymptomatique des maxillaires.

## **II.5 Profil radiologique**

Radiologiquement, il y a une zone de destruction osseuse évidente dans la forme centrale du GCG.

À la radiographie ces lésions présentent des images variables et non pathognomoniques. Généralement, la lésion apparaît en « bulles de savon » (Ahmed et Dunlap 2016) comme uniloculaire ou multiloculaire et peut se répandre au-delà de la ligne médiane des maxillaires.

Sandhya et al. rapportent que sur 20 cas étudiés, 55 % des lésions sont visibles à la radiographie.

Dans leur étude sur 80 cas, Kaffe et al. ont observé 51 % de lésions multiloculaires, 44 % uniloculaires et 5 % non loculaires.

Des valeurs de 7.7 %, 12 % et 37 % de résorption radiculaire ont été rapportées respectivement pour chaque type de lésions.

Si ces lésions affectent les sinus maxillaires elles peuvent s'étendre et éroder les parois osseuses.

68 % des lésions multiloculaires sont situées à la mandibule.

L'apparence multiloculaire peut présenter des similarités avec un améloblastome infiltrant, intra osseux.

Kaffee et al. ont montré que la taille moyenne des lésions multiloculaires était de 7.4 cm, alors que celle des lésions uniloculaires était de 4.0 cm seulement.

Les auteurs ont aussi décrit une corrélation entre la résorption radiculaire et le sexe du patient. Elle est observée chez 24 % des hommes, et seulement 6 % des femmes (Reichart et Philipsen 2004).

La tomographie électronique est le meilleur moyen pour déterminer l'extension de ces lésions (Sandhya et al. 2016).

## **II.6 Données épidémiologiques**

### **II.6.1 Prévalence, incidence, et fréquence relative**

Ces lésions représentent environ 7 % des tumeurs bénignes des maxillaires (Reichart et Philipsen 2004).

### **II.6.2 Age**

Selon Reichart et Philipsen, ces lésions surviennent chez des patients âgés de 2 à 81 ans, et il y a un pic d'incidence dans la deuxième décennie, avec 30.7 % des patients dans ce groupe. Presque trois quarts (71.8 %) des patients sont âgés de moins de 30 ans au moment du diagnostic.

### **II.6.3 Sexe**

Ces auteurs observent une prédominance féminine pour le GCG central, avec 62.5 % des cas apparus chez les femmes. Le ratio hommes : femmes varie selon les tranches d'âge, de 1:1,5 à 1:3. Cette prédominance féminine est observée à toutes les décennies, à l'exception de la première (ratio hommes : femmes de 1:0.7).

### **II.6.4 Localisation**

Une prédominance mandibulaire est observée, avec entre 70 % et 75 % des lésions y étant localisées (Reichart et Philipsen 2004).

Selon Kaffe et al., 43 % des lésions sont localisées aux régions molaires maxillaire et mandibulaire, au ramus mandibulaire et au condyle. 54 % des lésions sont localisées aux régions antérieures (incisive, canine, et prémolaire). Leurs données concordent avec ce qui a été observé auparavant ; la région antérieure est la plus fréquemment touchée.

La fréquence de l'apparition d'un GCG central en association avec la couronne d'une dent impactée, incluse ou en éruption varie entre 10 % et 19 %. Ceci est probablement dû au fait que la majeure partie de ces lésions apparaît chez des patients jeunes (Reichart et Philipsen 2004).

## **II.7 Pathogénicité**

Leur étiopathogénie est controversée. Elle peut être un processus réactif, inflammatoire, infectieux, ou néoplasique apparaissant secondairement à un traumatisme et impliquant une hémorragie intra-osseuse (Sandhya et al. 2016).

Pour Reichart et Philipsen, le point de départ pourrait être une hémorragie de l'endoste. En 1962 (lorsque les GCG étaient encore appelées lésions "réparatrices"), Kramer mit en place l'idée que si le processus démarre avec la réparation d'une hémorragie, alors cette réparation suit un schéma particulier qui se complique de nouvelles hémorragies.

EI-Labban, qui a étudié l'ultra structure des lésions à cellules géantes, 35 ans plus tard, a montré que Kramer avait raison.

La majorité des vaisseaux montraient des thrombi de fibrine intravasculaire et un dommage cellulaire endothélial, avec des lacunes dans les parois cellulaires. Le plasma, les érythrocytes, et la fibrine étaient observés sous l'endothélium. EI-Labban et Lee avaient prouvé auparavant la fusion des myofibroblastes et des cellules géantes et pensaient que les cellules géantes augmentaient de taille par cette fusion.

Dans le rapport de EI-Labban de 1997, l'hypothèse était qu'une des lacunes des vaisseaux était remplie par une cellule géante, stoppant de cette façon l'hémorragie (Reichart et Philipsen 2004).

## **II.8 Pathologie**

### **II.8.1 Macroscopique**

La lésion consiste en un tissu mou, spongieux, rouge brun, friable de taille variable. Elle est très vascularisée (Reichart et Philipsen 2004).

### **II.8.2 Microscopique**

#### ***II.8.2.1 Définitions histologiques***

Selon la classification de l'OMS de 1992, ces lésions sont définies comme des « lésions intra osseuses composées de tissu cellulaire fibreux contenant de multiples foyers hémorragiques, des agrégats de cellules géantes multinucléées et occasionnellement des trabécules d'os tissé » (Reichart et Philipsen 2004).

Sandhya et al. décrivent leur nombreuses cellules géantes multinucléées entourées d'un stroma fibro-cellulaire avec des parois de vaisseaux sanguins. Les cellules stromales sont des fibroblastes ou des myofibroblastes arrangées dans un stroma fibreux. Des foyers hémorragiques avec des pigments d'hémosidérine et des fragments osseux nouvellement formés sont observés dans le stroma.

Les cellules géantes ressemblent morphologiquement à des cellules à corps étrangers ou des cellules mimant les ostéoclastes (*osteoclasts-like*). Les *osteoclasts-like* émergent de la fusion du composant mononucléaire, et les cellules mononucléées pourraient être les précurseurs ostéoclastiques.

A noter que la présence de cellules géantes est pathognomonique de la tumeur à cellules géantes et du granulome à cellules géantes central et périphérique, mais pas d'autres lésions granulomateuses (Kumar et al. 2015).

### **II.8.2.2 Résultats histopathologiques**

(Reichart et Philipsen 2004)

Les cellules stromales sont présentes entre les cellules géantes. Les agrégats de cellules géantes montrent des variations de taille, de morphologie, et du nombre de noyaux.

Le marquage du cytoplasme varie de légèrement basophile à nettement éosinophile, les variations peuvent être au sein de la même cellule géante.

Certaines cellules présentent des noyaux ovoïdes volumineux et légèrement marqués avec des nucléoles proéminents et une chromatine éparse.

D'autres cellules présentent de petits noyaux, très marqués, de forme irrégulière.

Des vacuoles cytoplasmiques de différentes tailles contenant des érythrocytes, des granules d'hémosidérine riches en fer, et des leucocytes sont souvent observées.

La cellule géante montre une relation aux chaînes vasculaires.

### **II.8.2.3 Résultats immunohistochimiques**

(Reichart et Philipsen 2004)

Whittaker et Waldron ont trouvé une différence quantitative dans ces lésions orales à cellules géantes au niveau du marquage à l'argent des régions organisatrices du nucléole (qui contiennent des protéines particulières). Le marquage des noyaux des cellules mononucléées et multinucléées est plus important dans les lésions récurrentes et agressives que dans les lésions non récurrentes et non agressives.

Les cellules géantes dans les lésions agressives montrent également un index de taille plus élevé que dans les lésions non agressives. Dans les lésions récidivantes elles ont aussi une plus grande surface que dans les lésions non récidivantes. Les cellules géantes ont enfin une forme plus irrégulière dans les lésions non agressives.

Ces caractéristiques inhérentes aux cellules géantes pourraient prédire leur comportement clinique.

L'origine des cellules géantes multinucléées demeure controversée. Elle semble être potentiellement macrophagique, ostéoclastique, et fibroblastique.

Pour détecter les caractéristiques ostéoclastiques, une enzyme unique de ce type de cellules a été utilisée: l'acide phosphatase résistante au tartre. Il apparaît que les cellules géantes n'étaient ni de type macrophagique ni ostéoclastique, mais représentaient plutôt un précurseur de la lignée granulocyte/macrophage non encore complètement caractérisé et possédant des propriétés à la fois macrophagiques et ostéoclastiques.

O'Malley et al. ont trouvé que des cellules mononucléées sont présentes. Le GCG contient une population hétérogène de cellules dans laquelle les fibroblastes (certains avec une différenciation myofibroblastique) constituent le type de cellules dominant (80 % des cellules mononucléées) et comprennent probablement le compartiment prolifératif. Les macrophages joueraient un rôle secondaire.

Regezi avait émis l'hypothèse que les fibroblastes sont les cellules les plus importantes de ces lésions. Ils induiraient par leurs produits cellulaires les cellules mononucléées à devenir des cellules géantes multinucléées.

Il pensait que les fibroblastes lésionnels sont dysfonctionnels et qu'ils expriment ou surexpriment des cytokines inappropriées et/ou des facteurs de croissance.

## **II.9 Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel inclut la tumeur à cellules géantes osseuse et la tumeur de Brown d'hyperparathyroïdie.

La différenciation avec la tumeur de Brown peut être faite sur la base de résultats cliniques et de laboratoire (Aditya et Aditya 2016).

Ces lésions suggèrent aussi le syndrome *Noonan-like* ou de lésions à multiples cellules géantes (Reichart et Philipsen 2004), le kyste anévrysmal osseux (Ahmed et Dunlap 2016), le chérubisme et la maladie de Paget (Sandhya et al. 2016).

### **II.9.1 Le GCG et la tumeur à cellules géantes (TCG)**

La TCG est une lésion bénigne ou maligne de l'épiphyse des os longs, très rare au niveau des maxillaires. Si on assiste à une tumeur de la région postérieure, d'évolution rapide, avec douleur et paresthésie, le diagnostic différentiel a éventuellement lieu d'être (Kuffer 2009).

Les lésions à cellules géantes sont différenciées de la tumeur à cellules géantes par la présence des fibroblastes lisses, d'hémosidérine et de cellules géantes moins nombreuses. Ces cellules géantes comportent un nombre plus faible de noyaux et ceux-ci sont moins uniformément distribués (Aditya et Aditya 2016).

La forme centrale du GCG et la tumeur à cellules géantes (TCG), selon une théorie, ne sont pas deux entités distinctes, mais plutôt un continuum d'une seule maladie au même procédé, modifié par l'âge du patient, la localisation tumorale, et d'autres facteurs possibles non encore clairement identifiés (Reichart et Philipsen 2004).

## **II.9.2 Le GCG et l'hyperparathyroïdie**

(Reichart et Philipsen 2004)

Des lésions virtuellement identiques aux GCG centro-osseux ont été reportées chez des patients présentant une hyperparathyroïdie. La tumeur dite brune est connue pour son désordre endocrinien.

Cette lésion peut facilement être confondue avec un GCG central. Mais la présence de lésions multiples, de multiples récives, ou la perte de la lamina dura autour des dents de la région concernée serait inhabituelle pour un GCG typique.

Des études supplémentaires sur le sérum doivent être conduites, dont la mesure du calcium ionisé et des niveaux d'hormone parathyroïdienne du peptide N-terminal.

Cela dit, la tumeur brune n'est pas une séquelle commune de l'hyperparathyroïdie. Rosenberg et Guralnick ont trouvé que seuls 4.5 % des patients présentaient des lésions à cellules géantes apparentes cliniquement.

On note que le GCG est souvent une lésion solitaire. L'apparition de multiples lésions synchrones avec l'histologie caractéristique du GCG n'est pas commune.

Pour le diagnostic différentiel du GCG, les facteurs suivants doivent être considérés. D'abord, l'implication d'un seul os suggère que l'apparition de lésions multiples représenterait plutôt des lésions contiguës (comme le chérubisme), séparées par une zone d'os sain.

Deuxièmement, la présence d'implication synchrone supporte plutôt la théorie de lésions multifocales, alors que des lésions méta-chroniques nous dirigeraient plutôt vers une récive d'une excision chirurgicale incomplète.

Troisièmement, plusieurs chirurgiens et pathologistes pensent que des lésions à cellules géantes multiples n'existent pas en absence d'hyperparathyroïdie ou d'antécédent familial de chérubisme.

## **II.10 Traitement et récive**

Reichart et Philipsen décrivent la thérapie classique du GCG. Il s'agit du curetage ou de la résection de la lésion. Souvent, la perte de dents ou de germes (chez le patient jeune) est inévitable.

Ces résections sont potentiellement très agressives localement, selon l'étendue de la lésion.

Ils soulignent la découverte de la présence de récepteurs à la calcitonine dans les cellules géantes multinucléées des lésions de localisations variées. Ces cellules possèdent la capacité de résorber l'os. Comme la calcitonine antagonise la résorption osseuse ostéoclastique ou peut agir directement sur d'autres cellules de la lésion, Harris a suggéré que le GCG répondrait à la calcitonine.

En effet il s'avère que la calcitonine est une alternative au curetage chirurgical prometteuse, surtout pour de larges lésions et chez les enfants ou les jeunes adultes.

L'utilisation d'injections de corticoïdes intra-lésionnels est aussi une technique utilisée.

Le taux de récurrence varie de 11 % à 35 %. L'âge du patient au moment du traitement initial semble être un facteur de la fréquence de la récurrence. Il semblerait que plus le patient est jeune plus la récurrence est fréquente. On pense aussi que les lésions de plus de 3,0 cm de diamètre ont plus de chance de récurrencer que les plus petites lésions (Reichart et Philipsen 2004).

Selon Aditya et Aditya, une variété de traitements chirurgicaux et médicaux a été testée avec des résultats variables. Les lésions chirurgicalement localisées peuvent être traitées par un curetage large mais les lésions agressives nécessitent des procédures plus invasives comme une maxillectomie ou une mandibulectomie partielles.

Les modalités de traitement médical utilisées incluent les stéroïdes et la calcitonine, ainsi que les injections d'interférons alpha et l'administration intraveineuse de biphosphonates.

Pour eux le dilemme du diagnostic et du pronostic se complique encore par la présence de variantes cliniques agressives de ces granulomes à cellules géantes. Seuls quelques cas ont été reportés dans la littérature avec des paramètres clinique, radiographique et histopathologique incertains.

Ceci peut mener à un traitement inadéquat de ces lésions, puisque le patient doit subir plusieurs chirurgies. Il est donc nécessaire d'éclairer le comportement agressif et récurrent de certains granulomes à cellules géantes.

## **II.11 Cas clinique**

Nous présentons ici le cas de Monsieur M. C., né le 06/07/1990, qui a présenté un granulome à cellules géantes.

Il s'agit d'un patient de 26 ans, étudiant en sciences humaines, adressé au Dr Courrier pour la prise en charge d'une lésion de la mandibule gauche évoluant depuis plusieurs années.

Les premiers symptômes sont apparus deux ans avant sa prise en charge, avec apparition d'une lésion centrée sur la dent 36, pour laquelle le patient avait été biopsié un an après le début des symptômes par le Dr Courrier, avec pour résultat un granulome à cellules géantes.

Il avait été préconisé au patient l'exérèse de cette lésion, mais il a été perdu de vue et revient un an plus tard pour cette même lésion dont le volume a augmenté, avec au scanner une lésion soufflante s'étendant de la dent 35 à l'angle mandibulaire. Sa hauteur ne dépasse pas l'apex des racines dentaires. Une nouvelle biopsie est réalisée et est à nouveau en faveur d'un granulome à cellules géantes.

Les lames ont été relues par le Dr Wassef, anatomo-pathologiste de l'hôpital Lariboisière, qui confirme le diagnostic.

L'IRM réalisée en bilan complémentaire confirme l'étendue de la lésion, qui mesure 27 x 30 mm dans le plan axial et 22 mm de hauteur.

Nous proposons au patient une mandibulectomie non interruptrice, avec une reconstruction éventuelle par lambeau de Famm.



Figure 1 : Photographie pré-opératoire de la lésion

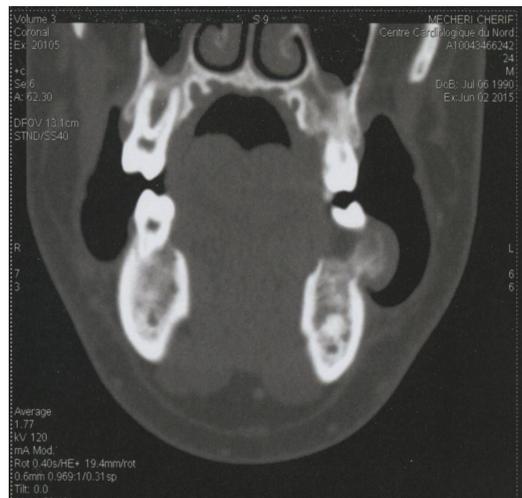


Figure 2 : Scanner pré-opératoire



Figure 3 : Scanner pré-opératoire



Figure 4 : Radiographie rétro-alvéolaire pré-opératoire

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale avec intubation oro trachéale et mise en place d'un écarteur de bouche et d'un fil tracteur sur la langue.

Les étapes de la chirurgie ont été les suivantes :

On procède à l'infiltration à la xylocaïne adrénalinée de la zone d'exérèse, puis à la section à l'aide du bistouri de la muqueuse au pourtour de la lésion. Nous passons donc entre les dents 34, et 35. La muqueuse gingivale est sectionnée à distance de la lésion (environ 3-4 mm). Celle-ci se poursuit en arrière jusqu'à la commissure intermaxillaire où la muqueuse gingivale au pourtour de la dent 37 semble soit atteinte par la lésion, soit inflammatoire dans le contexte.

La muqueuse est ensuite ruginée.

L'ostéotomie est réalisée en passant entre les dents 34 et 35, en prenant soin de préserver les racines de la 34. Elle se poursuit en arrière au ras de la lésion observée et juste en dessous des racines.

Nous sommes obligés de réséquer les deux parties latérales et médiales de la tumeur bombante qui gêne la visualisation du trajet de l'ostéotomie. La résection n'est donc pas en monobloc et les parties réséquées sont dans la partie bourgeonnante de la tumeur et ne perturbent pas l'interprétation des limites latérales et médiales.

La pièce est envoyée en anatomopathologie orientée sur liège.

Nous réalisons deux recoupes au niveau médial sur le versant lingual et au niveau postérieur là où se trouve la commissure intermaxillaire.

L'os est régularisé. La perte de la hauteur liée à la résection osseuse et la faible étendue de la lésion au niveau de la muqueuse permet d'envisager une fermeture sans lambeau de Famm.

Nous réalisons donc une suture directe à l'aide de fil Vicryl 3/0.

Le patient a donc subi une mandibulectomie partielle inférieure gauche non interruptrice.

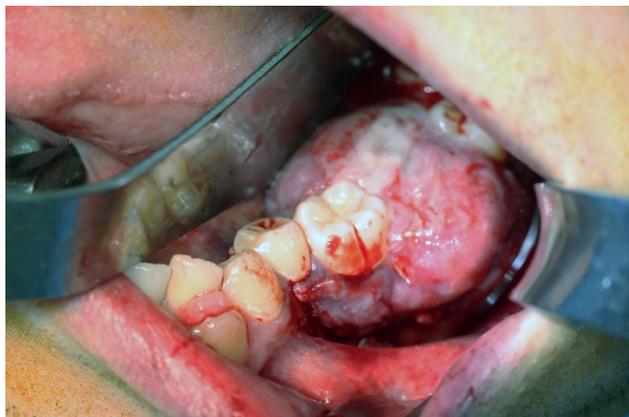


Figure 5 : Photographie per-opératoire (au cours de l'incision de la lésion)



Figure 6 : Photographie per-opératoire (après exérèse de la lésion et rugination osseuse)

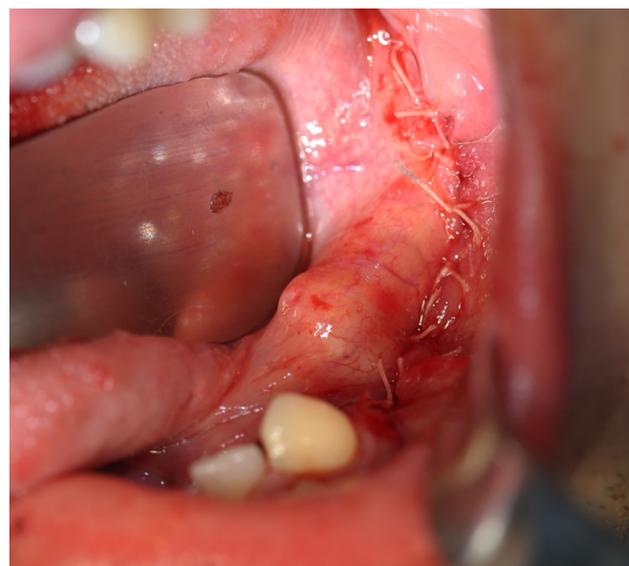


Figure 7 : Photographie per-opératoire (après sutures)

La pièce d'exérèse communiquée consiste en cinq fragments placés sur liège. La pièce principale mesure 4,5 x 1,5 x 2 cm. Elle est associée à deux fragments latéraux, de 1,5 et 2,5 cm de grand axe, en postérieur à une dent de 2 x 2 x 1 cm et enfin en médial, à un petit fragment de 2 cm de grand axe. Elle est incluse en totalité après fixation dans le formol : fragment latéral, fragment médial, fragment postérieur avec la dent et pièce principale.

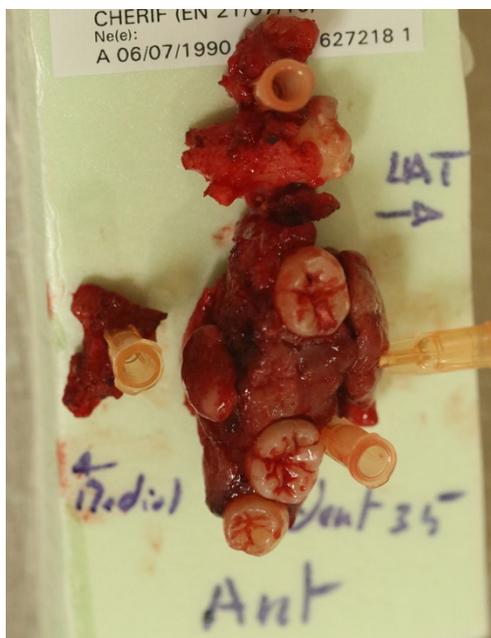


Figure 8 : Photographie de la pièce d'exérèse reconstituée

A l'examen histologique, on retrouve sur tous les fragments une lésion d'aspect multinodulaire faite de la prolifération de cellules mononucléées souvent fusiformes, à noyau rond ou allongé, comportant souvent un petit nucléole. Ces cellules sont mêlées à de nombreuses cellules géantes multinucléées, dispersées ou parfois regroupées en amas.

Les zones péri-nodulaires sont souvent plus fibreuses, mais contiennent des cellules fusiformes semblables à celles retrouvées dans les nodules.

On retrouve de très rares travées osseuses néoformées. La tumeur est souvent le siège de suffusions hémorragiques associées à des pigments d'hémosidérine.

On observe quelques lymphocytes et plasmocytes au sein de la tumeur. Elle respecte l'épithélium malpighien non kératinisé de surface qui présente une hyperplasie papillaire discrète. Au niveau de la mandibule, la lésion englobe des travées osseuses lysées. Elle est largement étendue dans le chorion gingival.

La lésion est retrouvée en zone médiale sur la pièce principale et sur le fragment médial séparé en regard. La tumeur reste à distance des limites latérale, antérieure et postérieure.

L'étude immunohistochimique montre que la lésion n'est pas tumorale.

La méthode ABC-Peroxydase est utilisée, avec révélation DAB, par un automate Benchmark-Ventana. Le marquage à l'anticorps anti-p63 (Dako 4A4) est réalisé et montre l'absence de marquage nucléaire des cellules tumorales mononucléées (marquage des cellules basales de l'épithélium gingival).

Une recoupe du versant lingual de la muqueuse a été réalisée. Il a été communiqué un fragment de 1 x 0,5 x 0,5 cm, dans du formol, inclus en totalité.

A l'examen histologique, ce fragment est indemne de toute prolifération tumorale. Il s'agit de fibres musculaires striées associées à un tissu conjonctif fibro-adipeux, contenant de nombreux vaisseaux et surmonté par un petit fragment d'épithélium malpighien kératinisant, tous d'aspect normal.

Une recoupe postérieure est réalisée également. Il a été communiqué deux fragments dans du formol de 0,6 et 1 cm de grand axe, inclus en totalité.

A l'examen histologique, un fragment est riche en glandes muqueuses et les autres présentent d'importants artéfacts de coagulation rendant difficile leur analyse. On note aussi une absence de prolifération tumorale sur ces fragments dans les limites d'interprétabilité.

L'analyse conclut à un granulome central à cellules géantes de la mandibule gauche largement extériorisé au chorion gingival.

Il est bien mis en évidence par ce cas clinique la sévérité assez extrême du traitement pour une tumeur bénigne purement inflammatoire.

En effet, ce jeune patient a subi une mandibulectomie partielle à gauche, le privant de quatre de ses dents (pour rappel les dents 35, 36, 37 et 38), ce qui constitue un véritable préjudice fonctionnel.

Malgré le diagnostic réalisé un an avant la chirurgie, ce traitement aurait été relativement agressif de toutes manières.

Il serait donc extrêmement utile de développer des traitements médicamenteux alternatifs à ce traitement chirurgical. La recherche immunohistochimique de marqueurs de ce GCG prend tout son sens devant de tels cas, puisque, encore aujourd'hui, nous ne disposons d'aucun traitement capable de faire régresser nettement la lésion, éliminant ainsi la nécessité de réaliser ces exérèses élargies.

Ces lésions n'étant pas des tumeurs malignes, il semble d'autant plus sévère de n'avoir pour seul traitement que cette solution chirurgicale.

De plus, on notera l'absence de cause traumatique ici. Ce jeune patient a développé cette lésion sans étiologie apparente. La cause traumatique souvent reportée par la littérature ne se justifie pas toujours. Il semble qu'elle ne soit pas représentative de la réalité clinique.

## **II.12 Schéma de la formation du GCG**

Nous allons d'abord décrire la chaîne des mécanismes connus qui mènent à la formation du GCG. Grâce à cette cascade moléculaire, il est plus aisé de comprendre la provenance des différents marqueurs découverts par les récentes études immunohistochimiques.

Selon Fanourakis et al., l'étude histologique du granulome à cellules géantes périphérique se concentre sur trois éléments: l'épithélium, la zone de tissu connectif et la région médullaire ou centrale. L'épithélium de surface squameux peut-être ulcéré. La zone de tissu connectif subépithélial consiste en du tissu connectif avec des vaisseaux sanguins de petit calibre abondants. Un infiltrat inflammatoire aigu est souvent rencontré. La région médullaire ou centrale inclut les cellules géantes.

Les cellules géantes ont été considérées comme des phagocytes réagissant à une hémorragie, des cellules à corps étrangers, ou des ostéoclastes.

Plusieurs études nous éclairent sur l'origine et la nature de ces cellules géantes.

Pour Fanourakis et al., les cellules stromales mononucléées pourraient participer à la formation des cellules géantes.

Deux membres de la famille des TNF (*tumor necrosis factor*) ligands, activateur du récepteur de RANKL et de l'ostéoprotégérine (OPG) pourraient jouer un rôle important dans la formation des cellules géantes. En général, RANKL est une molécule transmembranaire produite par les ostéoblastes et les cellules stromales qui se lie à RANK, présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques phagocytes mononucléaires pour stimuler la différenciation en ostéoclastes. Ainsi, ostéoblastes et ostéoclastes coordonnent et stimulent la formation et le remodelage osseux.

L'ostéoprotégérine, produite aussi par les ostéoblastes et les cellules stromales, est un faux récepteur soluble pour RANKL. Il se fixe de façon compétitive à RANKL, empêche sa liaison, ce qui neutralise les signaux et résulte en la réduction de l'ostéoclastogenèse.

L'ostéocalcine (OC) est une protéine matricielle extracellulaire spécifique de l'os, qui se lie en temps normal avec le calcium et peut promouvoir la calcification de la matrice, considérée comme un marqueur d'ostéoblastes matures. Le rôle physiologique de l'OC n'est pas précisément compris, mais on connaît sa fonction dans la formation osseuse (Elias et al. 2010).

Ahmed et Dunlap écrivent que la présence de RANKL et de c-fos dans le granulome à cellules géantes est d'une importance majeure car elle atteste de la nature destructrice de ces lésions.

En effet, le processus de destruction inclut RANKL, puisque la différenciation des cellules géantes à partir de la fusion des ostéoclastes est initiée par des cytokines qui stimulent l'activation de RANKL, qui se fixe à RANK et provoque l'activation de NF-kB et de protéines kinases, qui elles-mêmes activent le facteur de transcription c-fos et provoquent cette différenciation en ostéoclastes.

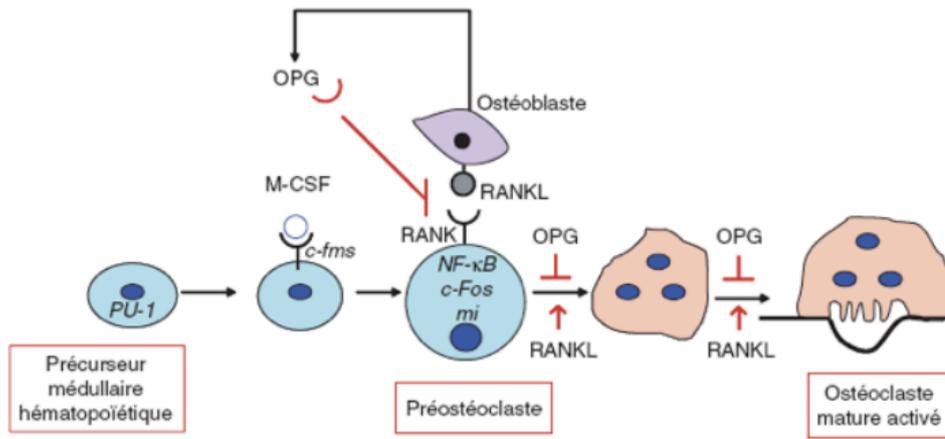
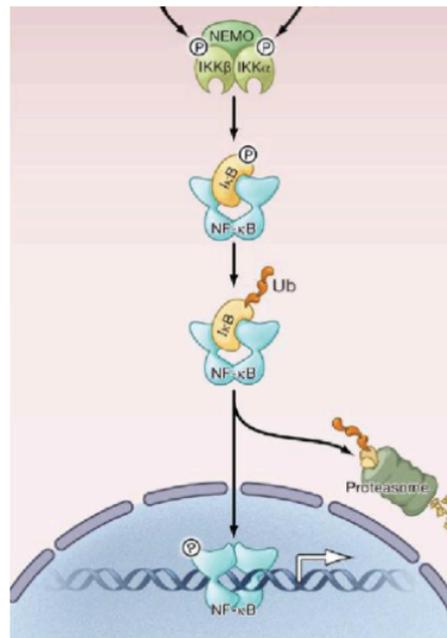


Figure 9 : Schéma de la cascade moléculaire permettant la différenciation des précurseurs hématopoïétiques en ostéoclastes matures

Tobón-Arroyave et al. expliquent, eux, que NF-κB est un facteur de transcription qui existe dans une forme inactive dans le cytoplasme en étant lié aux protéines inhibitrices IκBα et IκBβ, qui l'empêchent d'entrer dans le noyau. Par stimulation de la liaison RANK-RANKL, la sous-unité IκBβ est activée, provoquant la phosphorylation, l'ubiquitination et la dégradation médiée par le protéasome de IκBα, laissant NF-κB se transloquer dans le noyau, où il se lie à des séquences spécifiques dans les régions promotrices des gènes cibles qui activent la transcription.

## Voie de signalisation de NF- $\kappa$ B



**La sous-unité I $\kappa$ B $\beta$  provoque la dégradation de la sous-unité I $\kappa$ B $\alpha$  et la translocation de NF- $\kappa$ B dans le noyau et son activation**

Figure 10 : Schéma de la voie de signalisation de NF- $\kappa$ B

Ahmed et Dunlap notent que les cytokines qui initient cette différenciation des ostéoclastes sont les interleukines 1 (IL 1) et les facteurs stimulant la colonie des macrophages (MCSF (*Macropage Colony Stimulating Factor*)) qui provoquent l'activation de RANKL. La liaison de RANKL avec son récepteur à la surface des cellules précurseurs active la formation d'un complexe qui mène à l'activation de NF- $\kappa$ B. Ceci mène à l'activation de c-fos, qui est un facteur de transcription majeur de la différenciation ostéoclastique et induit l'expression de gènes spécifiques des ostéoclastes.

Ce schéma est non spécifique, il s'applique aussi aux autres lésions riches en cellules géantes comme la tumeur à cellules géantes.

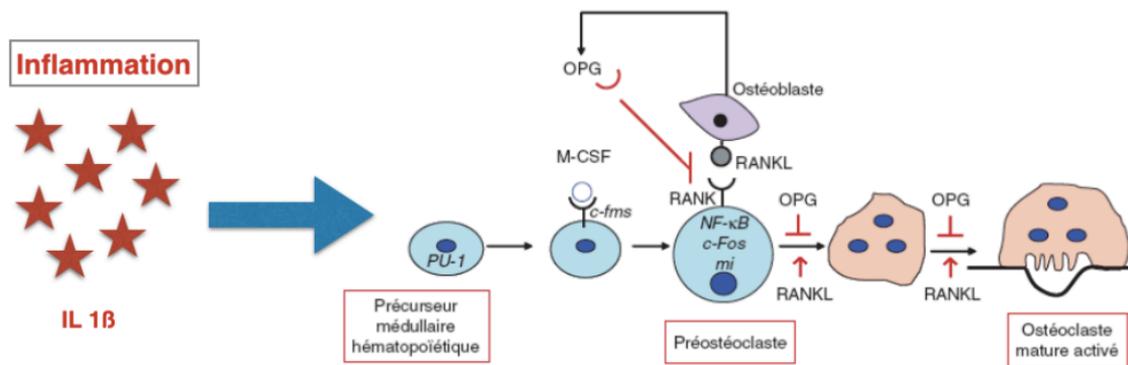


Figure 11 : Schéma des cytokines qui initient cette différenciation

La plupart des études s'accordent sur la théorie de la fusion des ostéoclastes, cellules plurinucléées ayant la capacité de détruire l'os, pour donner les cellules géantes multinucléées, responsables du caractère agressif du GCG.

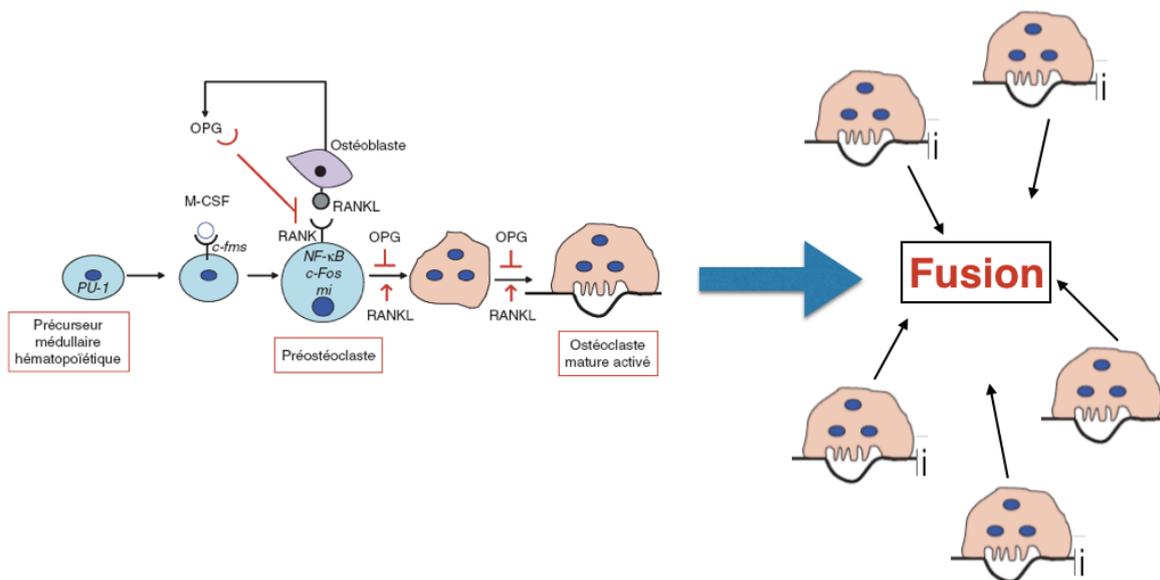


Figure 12 : Schéma de la fusion des ostéoclastes donnant naissance aux cellules géantes multinucléées

Ces ostéoclastes sont eux-mêmes dérivés de la lignée monocyte/macrophage dont les métalloprotéinases et l'acide phosphatase causent la destruction osseuse (Ahmed et Dunlap 2016). Donc, les cellules géantes sont dérivées des ostéoclastes, passant par différentes phases de différenciation et activation sous l'influence de voies de signalisation qui provoquent l'activation de facteurs de transcription comme RANKL, qui induit l'activité de c-fos et de facteurs de transcription associés (Ahmed et Dunlap 2016).

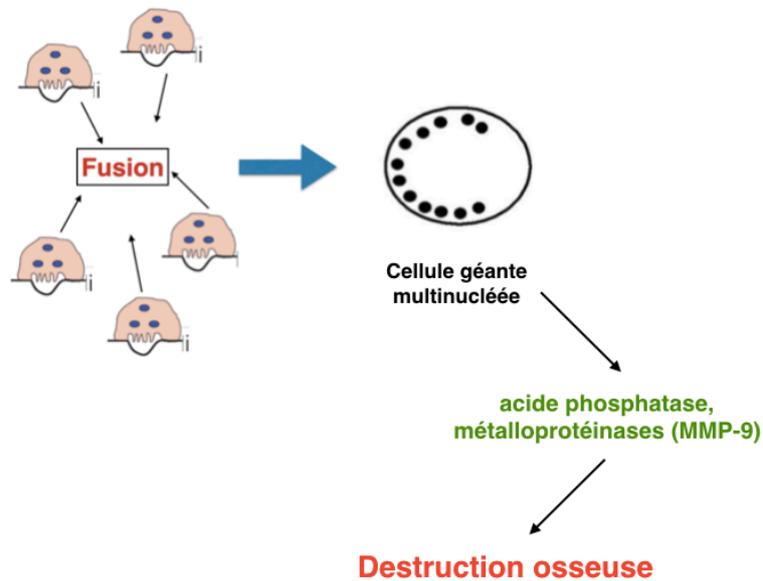


Figure 13 : Schéma des enzymes exprimées par les cellules géantes provoquant la destruction osseuse

Ce sont donc les mécanismes classiques de différenciation des précurseurs hématopoïétiques en ostéoclastes matures qui sont à la base de la formation des cellules géantes multinucléées du GCG. La cascade moléculaire d'activateurs et inhibiteurs de ce processus est à la base des recherches immunohistochimiques sur l'étiopathogénie du GCG.

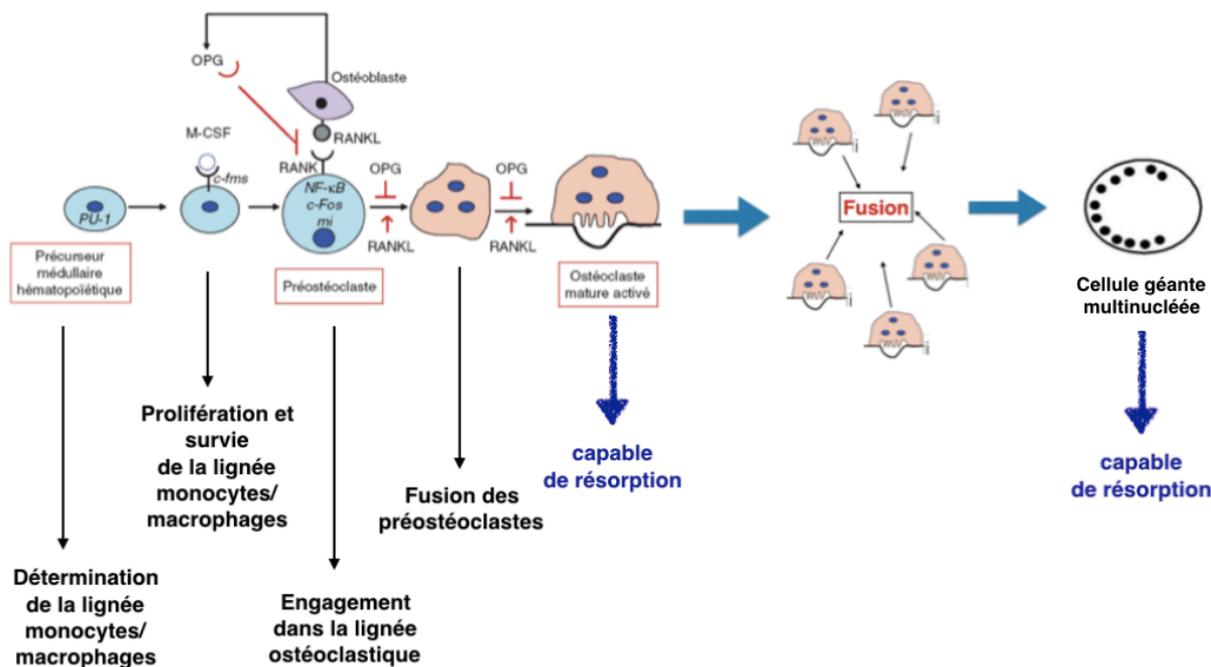


Figure 14 : Schéma récapitulatif des mécanismes menant à la formation des cellules géantes multinucléées du GCG

## II.13 Etude des marqueurs immunohistochimiques du GCG

Nous allons maintenant répertorier les différents marqueurs découverts au cours des recherches immunohistochimiques.

Ils pourraient constituer des bases prometteuses pour des tests diagnostiques, ainsi que pour des traitements médicamenteux efficaces pour le GCG.

Fanourakis et al. décrivent deux types de cellules géantes.

Les cellules de type A correspondent aux cellules éosinophiles polynucléaires avec un cytoplasme diffus et abondant. Leurs noyaux sont proéminents et la chromatine est distribuée dans la membrane interne. Les cellules de type B sont caractérisées par un cytoplasme plus abondant et dense, régulier et bien défini. Les noyaux présentent des limites mal définies et s'accroissent au niveau central avec un fort hyperchromatisme.

## 2 types de cellules géantes multinucléées

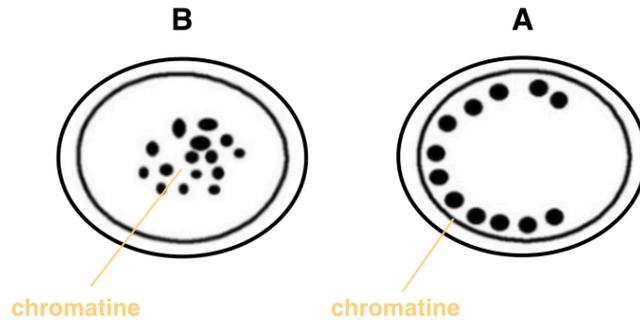


Figure 15 : Schéma des deux types de cellules géantes décrits par Fanourakis et al.

### II.13.1 RANK, RANKL et l'ostéoprotégérine (OPG)

Dans leur étude, Fanourakis et al. décrivent un immunomarquage pour RANKL observé sélectivement dans les cellules géantes de type A et de façon homogène, alors que celles de type B étaient immunonégatives (pour RANKL et OPG).

La restriction de l'immunomarquage dans les cellules de type A est en accord avec le rôle actif de ce type de cellules géantes.

## 2 types de cellules géantes multinucléées

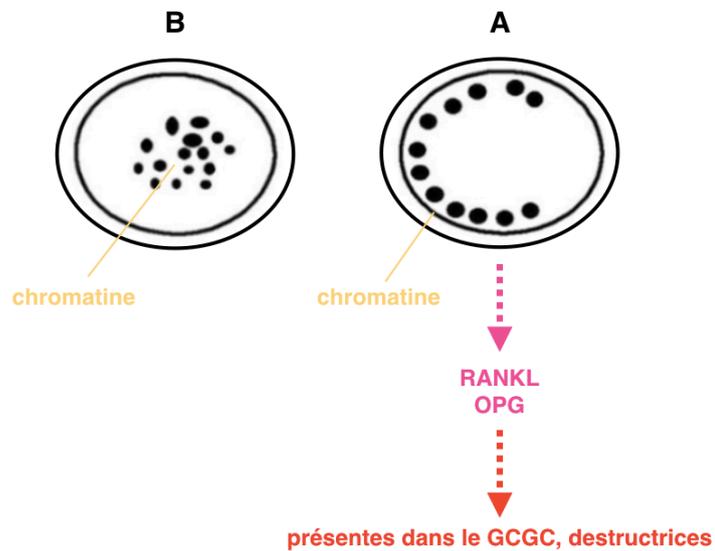


Figure 16 : Schéma de l'expression de RANKL et OPG par les cellules géantes de type A

Selon eux, les cellules stromales mononucléées consisteraient en une population hétérogène de cellules du genre macrophages et fibroblastes.

## 2 types de cellules mononucléées

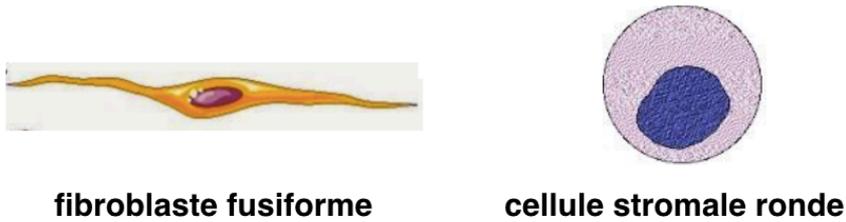


Figure 17 : Schéma des deux types de cellules mononucléées

Les cellules mononucléées avec des noyaux vésiculaires étaient positives pour RANKL tandis qu'il n'y avait pas de marquage dans les fibroblastes fusiformes.

Malgré les nombreuses données prouvant la capacité de ces cellules mononucléées à se différencier en fibroblastes et en ostéoblastes et à cause de leur expression en RANKL, les cellules fusiformes, négatives pour RANKL, seraient plutôt des fibroblastes matures, assez abondants dans les lésions périphériques comme le granulome à cellules géantes périphérique.

Ce sont les cellules stromales rondes mononucléées qui correspondent à la partie proliférative des lésions et ce sont celles-ci qui exprimaient RANKL et OPG. Elles correspondent plus à des macrophages qu'à des fibroblastes.

On peut en déduire que l'expression immunohistochimique de l'ostéoprotégérine et de RANKL dans les cellules stromales est en adéquation avec la lignée ostéoblastique supposée (Fanourakis et al. 2010).

## 2 types de cellules mononucléées

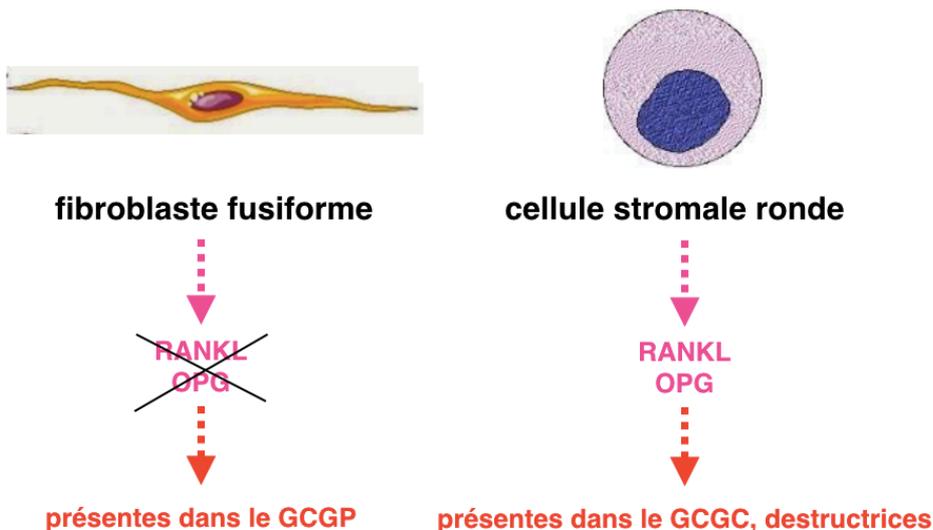


Figure 18 : Schéma de l'expression de RANKL et OPG par les cellules stromales rondes

L'étude de Ahmed et Dunlap montre aussi que le nombre de cellules géantes est corrélé à l'agressivité de la lésion. Les lésions avec de plus nombreuses cellules géantes sont plus agressives que celles qui en ont moins.

Cette découverte fait comprendre l'efficacité de la thérapie anti RANKL (denosumab), supérieure au simple curetage de ces lésions à cellules géantes.

De plus, l'article fait état de la faible quantité de protéine p53, ce qui prouve que ces tumeurs ont une malignité de bas grade.

En effet, le gène *p53* est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains (Ahmed et Dunlap 2016).

### **II.13.2 L'ostéoprotégérine (OPG) et l'ostéocalcine (OC)**

Une étude plus ancienne, reportée par Elias et al. en 2010, a cherché à connaître l'expression des marqueurs de résorption osseuse (RANK/RANKL), des inhibiteurs de résorption (ostéoprotégérine [OPG]), et des marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine [OC]), dans les lésions néoplasiques et reliées à l'os, entre autres le granulome à cellules géantes.

Dans le GCG, le marquage de RANK, RANKL, et OPG est observé dans le cytoplasme et les membranes plasmiques des cellules stromales, des ostéoclastes et des ostéoblastes entourant l'os. Les cellules endothéliales sont aussi positives pour RANK, RANKL, et OPG.

L'OC est positive dans le cytoplasme et les membranes plasmiques des cellules stromales, des structures calcifiées, et des ostéoblastes entourant l'os dans les GCG.

La majorité des cellules géantes de type ostéoclastes dans le GCG n'a pas été marquée pour OC.

RANK, RANKL et OPG sont donc des marqueurs des cellules géantes du GCG, alors que OC n'en est pas un. OC n'est en effet pas exprimée par les ostéoclastes.

Par extension, OC n'est pas un marqueur du GCG. On l'appellera un marqueur négatif.

On note également que les cytokines, et particulièrement l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), molécules inflammatoires qui déclenchent le processus de différenciation des ostéoclastes, peuvent être considérées comme des marqueurs de cette réaction qui forme les cellules géantes du GCG (Elias et al. 2010).

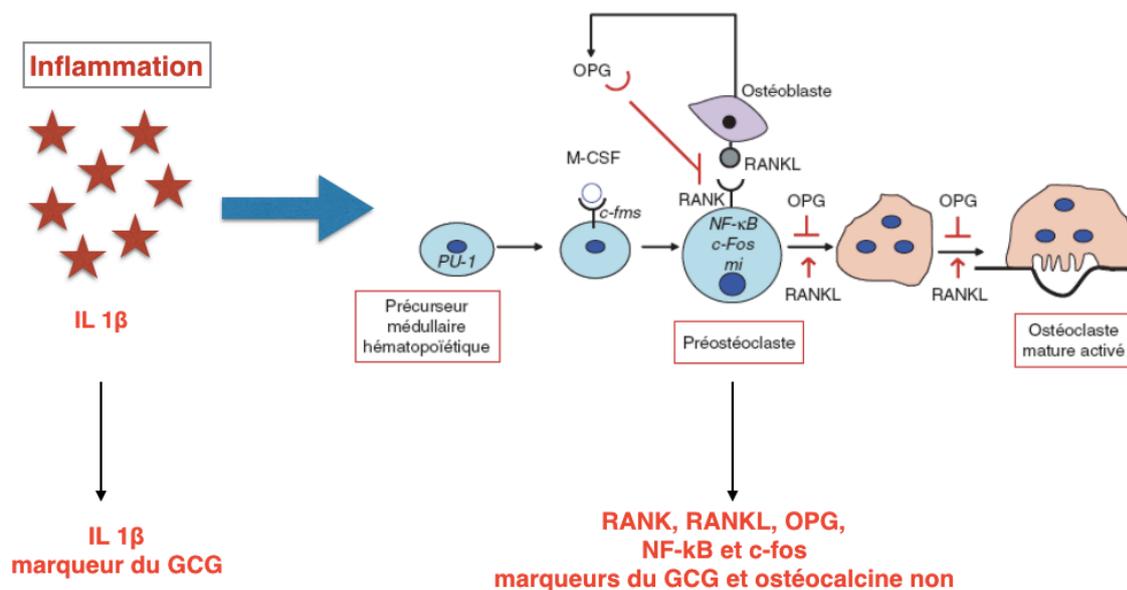


Figure 19 : Schéma de l'expression de RANK, RANKL, OPG et IL 1 $\beta$  dans le GCG

### II.13.3 NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ et I $\kappa$ B $\beta$

(Tobón-Arroyave et al. 2015)

L'étude de Tobón-Arroyave et al. évalue une possible association entre l'expression immunohistochimique des facteurs de transcription NF- $\kappa$ B, de ses sous-unités inhibitrices I $\kappa$ B $\alpha$  et I $\kappa$ B $\beta$  et le comportement du granulome à cellules géantes.

Ces facteurs de transcription NF- $\kappa$ B pourraient jouer un rôle critique dans l'induction de différents médiateurs des processus inflammatoire et immun, ainsi que dans le recrutement de différentes populations cellulaires, perpétuant et amplifiant de cette manière le dommage tissulaire.

Le marquage de NF- $\kappa$ B a été retrouvé surtout dans le cytoplasme et souvent dans les noyaux des cellules endothéliales, des cellules stromales fusiformes et des cellules stromales ovoïdes (de type monocytes et macrophages).

Le taux de NF- $\kappa$ B avec ses inhibiteurs I $\kappa$ B $\beta$  et I $\kappa$ B $\alpha$  est significativement plus élevé dans les lésions agressives par rapport aux lésions non agressives et périphériques.

En effet, la concentration de NF- $\kappa$ B avec ses inhibiteurs est augmentée dans ces lésions agressives avec un taux de croissance rapide, une résorption radiculaire, une interruption corticale, un affinement de l'os cortical ou une érosion, et un grand nombre de cellules géantes.

Cependant, là où NF- $\kappa$ B seul et la sous-unité I $\kappa$ B $\beta$  seule montrent de hautes concentrations, on note une baisse de concentration de la sous-unité I $\kappa$ B $\alpha$  seule, ce qui s'explique par sa dégradation par le protéasome pour activer NF- $\kappa$ B qui peut ainsi passer dans le noyau.

Un des nombreux challenges dans la gestion du granulome à cellules géantes est d'identifier des marqueurs moléculaires capables de prédire le comportement clinique des lésions.

Nous savons que NF- $\kappa$ B est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies humaines orales comme des kystes odontogéniques et des tumeurs, et différents types de maladies orales malignes ou inflammatoires.

Rien n'est connu à propos de cette famille de facteurs de transcription concernant les granulomes à cellules géantes.

Cette étude visait donc à évaluer si NF- $\kappa$ B et ses sous-unités inhibitrices possèdent une valeur prédictive vraie pour évaluer le comportement de la maladie.

Et il semble que l'expression augmentée de NF- $\kappa$ B avec ses inhibiteurs et celle de sa sous-unité I $\kappa$ B $\beta$  isolée, ainsi que l'expression diminuée de la sous-unité I $\kappa$ B $\alpha$  isolée apparaissent comme des prédicteurs robustes de l'agressivité du granulome à cellules géantes.

Ce résultat semble confirmer celui des études précédentes qui ont trouvé que NF- $\kappa$ B était en lien avec la tumérogenèse, la prolifération cellulaire, et la perte osseuse due à l'inflammation.

Comme ces associations sont basées principalement sur le grand nombre de cellules géantes immunoréactives, ces résultats peuvent indiquer qu'une activation nucléaire augmentée de NF- $\kappa$ B par la phosphorylation et la perte de I $\kappa$ B $\alpha$  peut refléter l'activité proliférative et la stimulation de populations cellulaires distinctes à l'intérieur du tissu lésionnel avec une variété d'inducteurs qui pourrait mener à différents degrés d'agressivité ou de progression de la maladie.

Des confirmations de ces résultats et des recherches supplémentaires sur ces mécanismes responsables des interactions doivent être obtenues pour pouvoir établir un pronostic. On pourrait développer des thérapeutiques nouvelles et plus spécifiques pour contrer la destruction tissulaire observée dans ces lésions.

De plus, beaucoup de facteurs comme le type de tissu examiné, les différentes cinétiques des immunomarqueurs, la nature rétrospective de l'étude actuelle, et le petit nombre de cas dans chaque sous-groupe pourraient être des biais affectant ces résultats. Il faut donc être prudent en extrapolant ces résultats à la situation actuelle.

## Voie de signalisation de NF- $\kappa$ B

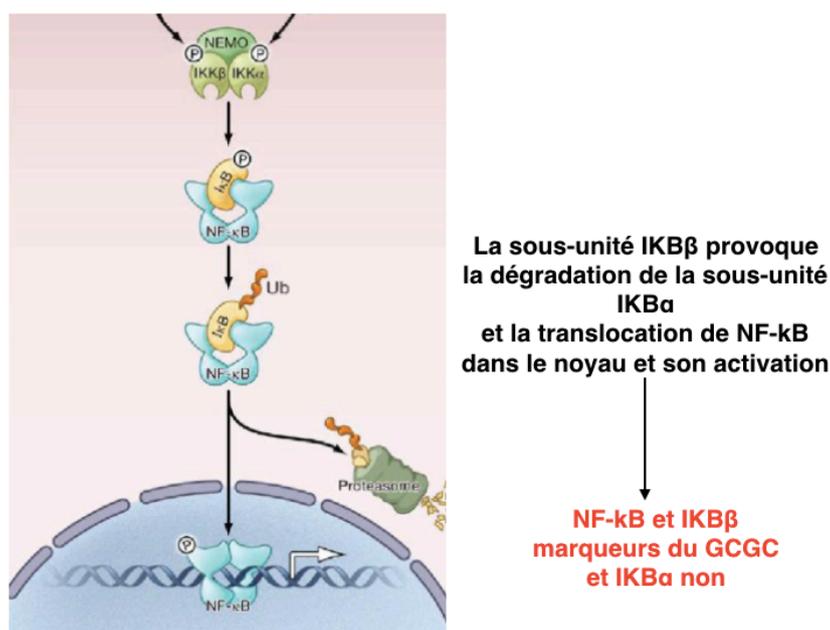


Figure 20 : Schéma de l'expression de NF- $\kappa$ B et I $\kappa$ B $\beta$  isolée dans le GCGC, agressif

### II.13.4 Les cathepsine D, B et L

Zargaran et al. ont étudié le rôle de la cathepsine D, enzyme lysosomale nécessaire pour la résorption ostéoclasique, et qui est synthétisée par les cellules géantes du GCG. Ils notent qu'elle est retrouvée de manière plus élevée dans la forme centrale que dans la forme périphérique du GCG.

La cathepsine D et les cathepsines B et L, formes actives, joueraient un rôle dans la destruction de la matrice extracellulaire en affectant ses protéines, les protéoglycanes et le collagène. Ce sont des endopeptidases, elles réalisent un clivage peptidique.

Ceci expliquerait le comportement plus agressif de la forme centrale du GCG, ainsi que les caractéristiques cliniques et biologiques qui diffèrent entre ces deux formes.

Cette présence plus élevée pourrait être attribuée à la présence plus importante dans la forme centrale d'interleukine 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ), médiateur pro-inflammatoire ayant un rôle dans la formation et l'activation des ostéoclastes (Zargaran et al. 2016).

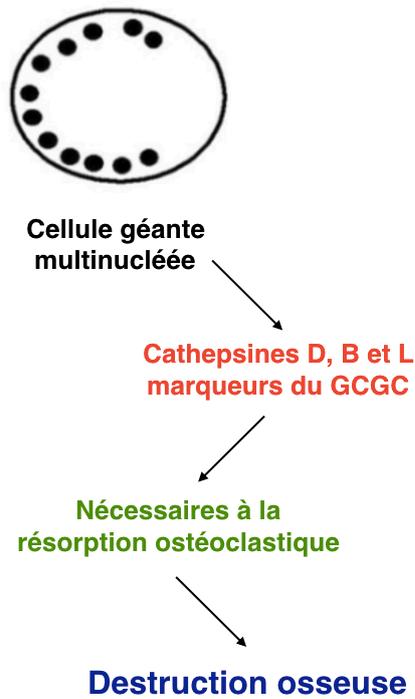


Figure 21 : Schéma de l'expression des cathepsines D, B et L dans le GCG central

On constate également la présence de plus de TGF- $\beta$  dans la forme centrale. TGF- $\beta$  est une cytokine qui active le processus de résorption osseuse, qui cause plus de survie ostéoclastique et augmente la capacité de MMP-9 à résorber l'os (Zargaran et al. 2016).

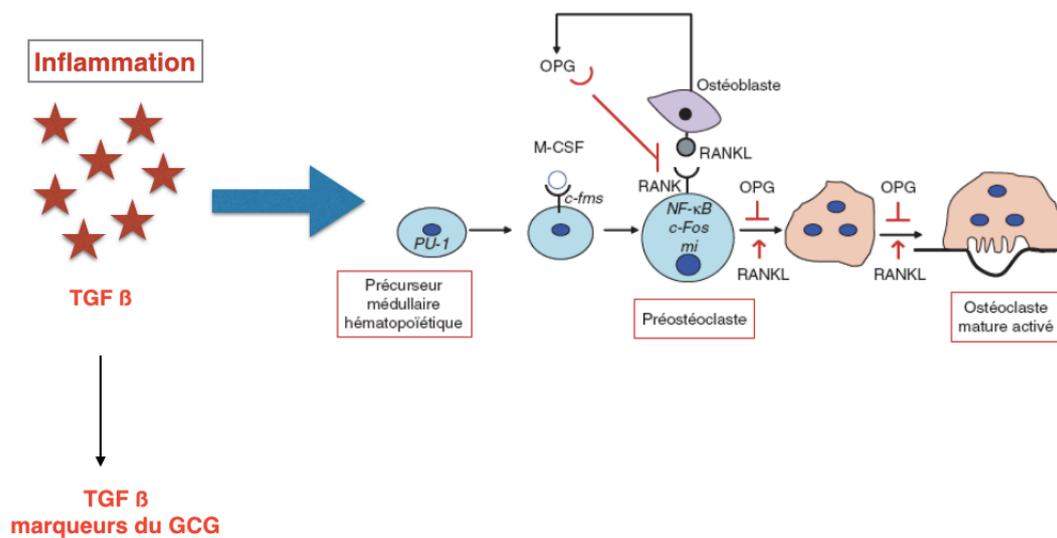


Figure 22 : Schéma de l'expression de TGF- $\beta$  dans le GCG

La présence de la cathepsine D et de TGF- $\beta$  explique la forte présence de Src également. Ce dernier a un rôle dans l'ostéoclastogenèse et la polarité des ostéoclastes par la présence de leur bordure en brosse responsable de l'activité de résorption osseuse (Zargaran et al. 2016).

Il constitue également un de nos marqueurs du GCG.

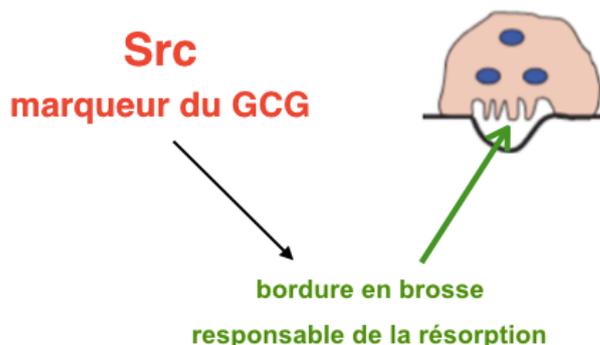


Figure 23 : Schéma de l'expression de Src dans le GCG et de sa fonction spécifique

La cathepsine D pourrait, enfin, convertir l'hormone parathyroïdienne en sa forme active PTHrP. L'exposition constante à PTH ou PTHrP active la résorption osseuse par les ostéoclastes (Zargaran et al. 2016).

### II.13.5 L'hormone parathyroïdienne (PTH)

(Houpis et al. 2010)

Le peptide relié à l'hormone parathyroïdienne, PTHrP (Parathyroid hormone-related peptide), est génétiquement, structuralement et fonctionnellement similaire à l'hormone parathyroïdienne (PTH). Mais il exerce son effet localement, de façon autocrine ou paracrine.

PTH et PTHrP se lient avec la même spécificité au récepteur de l'hormone parathyroïdienne de type 1 (PTHr1), qui appartient à un groupe de récepteurs transmembranaires.

La liaison PTH/PTHrP et PTHr1 provoque l'activation des ostéoblastes qui conduit à l'ostéoclastogenèse, la formation d'ostéoclastes par augmentation de l'activation de RANKL et en inhibant l'expression de l'ostéoprotégérine (OPG).

Le schéma classique d'ostéoclastogenèse par la voie RANK/RANKL décrit précédemment se déroule ensuite.

Les populations cellulaires ont été divisées par Houpis et al. de la manière suivante: 1) cellules géantes multinucléées de type I, montrant un cytoplasme légèrement basophile, et de larges noyaux vésiculaires avec des nucléoles discrets correspondant à des cellules métaboliques actives, 2) cellules géantes multinucléées de type II, plus petites, avec un cytoplasme éosinophile et des noyaux pycnotiques correspondant à des cellules dégénérantes, 3) cellules stromales mononucléées avec des noyaux ovoïdes vésiculaires, et 4) cellules stromales mononucléées avec des noyaux pycnotiques fusiformes.

## 2 types de cellules géantes multinucléées

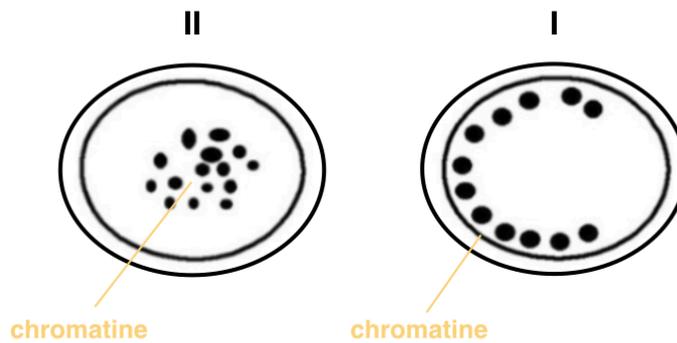


Figure 24 : Schéma des deux types de cellules géantes décrits par Houpis et al.

## 2 types de cellules mononucléées



Figure 25 : Schéma des deux types de cellules mononucléées décrits par Houpis et al.

Les résultats de cette étude montrent que dans les deux formes du GCG, centrale et périphérique, PTHrP et PTHR1 sont abondamment exprimées par les cellules géantes multinucléées de type I et les cellules stromales mononucléées avec des noyaux vésiculaires, alors que les cellules géantes multinucléées de type II et les cellules stromales mononucléées avec des noyaux pycnotiques les expriment beaucoup moins.

## 2 types de cellules géantes multinucléées

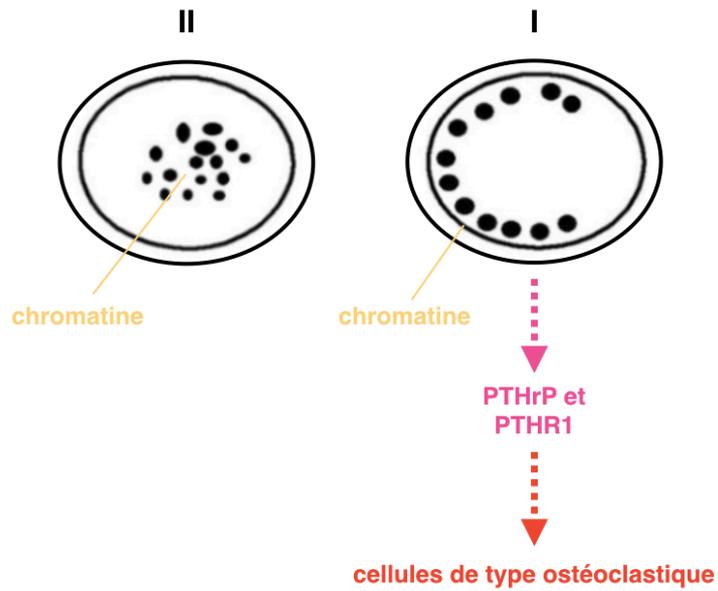


Figure 26 : Schéma de l'expression de PTHrP et PTHR1 par les cellules géantes multinucléées de type I

## 2 types de cellules mononucléées

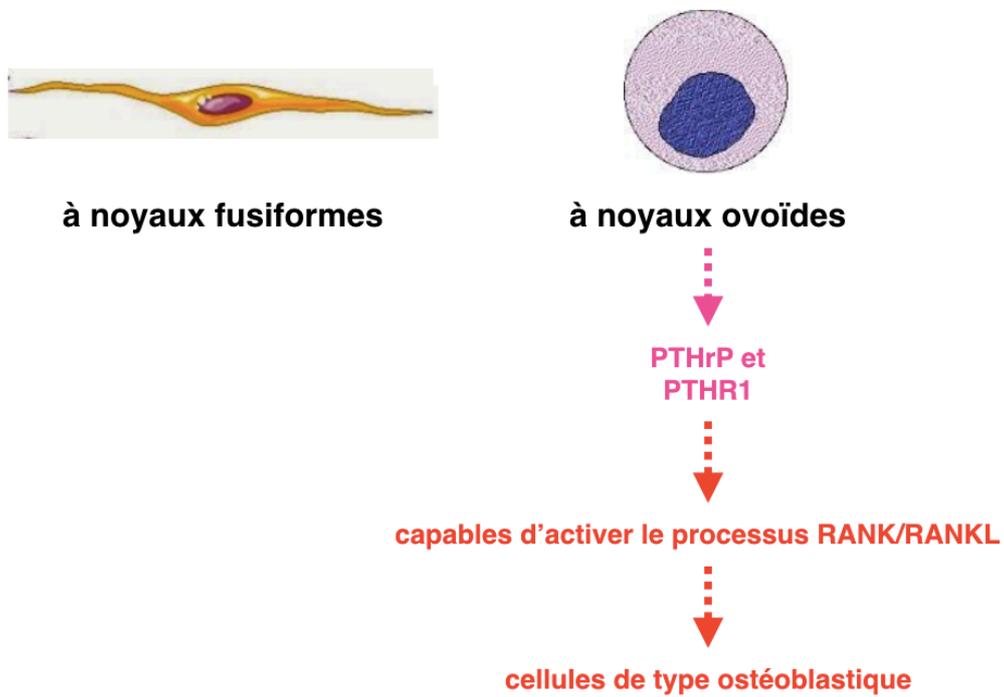


Figure 27 : Schéma de l'expression de PTHrP et PTHR1 par les cellules mononucléées ovoïdes

L'hypothèse émise ici est que dans le GCG, les ostéoblastes immatures positifs en PTHrP activent les ostéoblastes matures positifs en PTHR1 pour produire RANKL qui interagit avec RANK sur les précurseurs ostéoclastiques positifs en PTHrP/PTHR1 trouvés abondamment dans le stroma des lésions à cellules géantes et induisent de l'ostéoclastogenèse par le schéma classique.

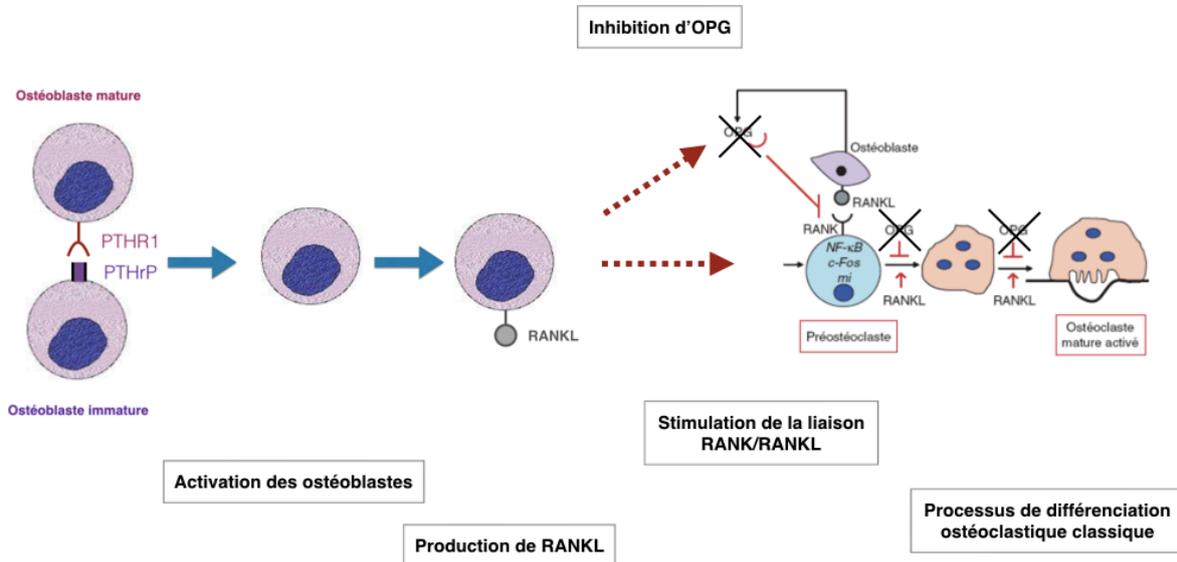


Figure 28 : Schéma de l'influence indirecte de PTHrP et PTHR1 sur le système de destruction osseuse

Cette étude montre que PTHrP et PTHR1 sont exprimés dans les deux formes de GCG et seraient donc l'élément stimulant l'activation de la voie RANK/RANKL.

Ce résultat est en adéquation avec le phénotype ostéoclastique des cellules géantes multinucléées.

La présence simultanée de PTHrP et PTHR1 dans les ostéoclastes normaux fait suggérer que les ostéoclastes seraient influencés par PTHrP de façon indirecte, activés par les ostéoblastes, et aussi de façon directe, par un mécanisme autocrine–paracrine.

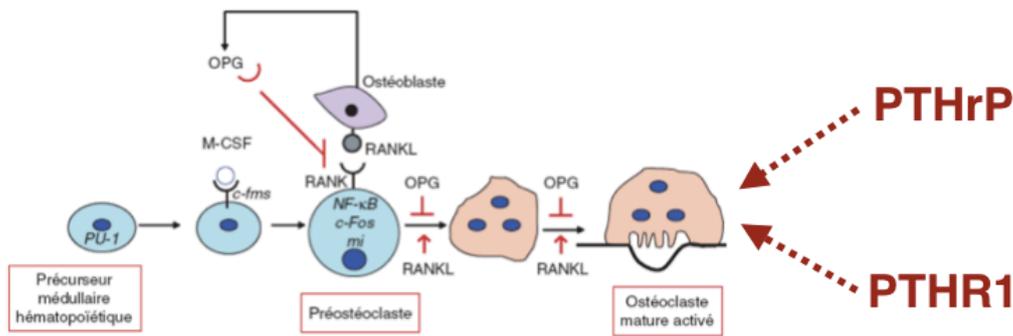


Figure 29 : Schéma de l'influence directe de PTHrP et PTHR1 sur le système de destruction osseuse (mécanisme autocrine-paracrine)

Dans cette étude, des différences statistiquement significatives sont observées entre les deux formes du GCG en ce qui concerne l'expression de PTHrP et PTHR1 par les cellules géantes multinucléées de type II. En particulier, dans la forme centrale du GCG, ces cellules de type II montrent une expression assez importante de PTHrP et PTHR1, alors que dans la forme périphérique, leur expression est moins élevée.

Cette expression plus restreinte et variable de PTHrP et PTHR1 par les cellules géantes multinucléées de type II est en adéquation avec la supposition qu'elles représentent les cellules géantes multinucléées à différents niveaux de dégénération.

Une autre explication pourrait être que dans la forme centrale, la plupart des cellules de type II ont montré un phénotype ostéoclastique, alors que dans la forme périphérique, ces cellules pourraient être des cellules géantes réactives.

Plusieurs études montrent que la plupart des cellules géantes multinucléées sont en accord avec le phénotype ostéoclastique, puisque ces cellules expriment entre autres protéines l'acide phosphatase, MMP-9, RANK, et le récepteur à la calcitonine, réagissent avec les anticorps monoclonaux spécifiques, et résorbent l'os *in vitro*. Mais d'autres cellules géantes multinucléées pourraient représenter une population de cellules géantes réactives (de Langerhans/à corps étrangers).

Houpis et al. ajoutent que les bisphosphonates inhibent l'expression de PTHrP dans l'ostéosarcome humain, et les œstrogènes suppriment la formation de la PTH par les cellules de type ostéoclastique en bloquant les mécanismes intracellulaires. Puisque la voie PTHrP/PTHR1 semble être activée dans le GCG central, le rôle de ces substances pharmacologiques dans le traitement des variantes élargies ou agressives du GCG central doit être plus amplement exploré.

### II.13.6 CD 68 et CD 45

Dans l'article de Kumar et al., l'expression de CD 68, CD 45 et HLA-DR (antigène à leucocyte humain de classe II d'histocompatibilité majeure) dans le granulome à cellules géantes central, périphérique, et le granulome tuberculeux est rapportée.

Les auteurs se sont rendus compte que la présence de différents types de cellules géantes dépend des lésions dans lesquelles ils sont présents, qui sont difficiles à diagnostiquer avec des techniques histologiques de routine.

L'immunohistochimie peut être utilisée pour une meilleure compréhension de l'origine des différentes cellules géantes ; ceci en utilisant différents marqueurs de la réponse immunitaire comme HLA-DR ou ceux exprimés dans les monocytes et macrophages comme CD 68 et CD 45 (appelé aussi le LCA (antigène leucocytaire commun)).

HLA-DR joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire dépendante aux lymphocytes T. Il est retrouvé d'abord dans les lymphocytes, les monocytes, et une variété d'autres cellules somatiques et tumorales, et il contribue à l'amplification de la réponse immunitaire par la coordination lymphocytaire et la présentation antigénique.

CD 68 est un marqueur macrophagique qui joue un rôle dans l'activité phagocytaire des macrophages, à la fois dans le métabolisme intracellulaire lysosomal et dans les interactions extracellulaires cellule-cellule et cellule-pathogène.

Les résultats de cette étude montrent que CD 68 et CD 45 sont retrouvées dans les deux formes de granulomes à cellules géantes, tandis que HLA-DR est exprimé dans le granulome tuberculeux.

Ce marquage prouve que le GCG est de type ostéoclastique, dérivé de la lignée monocyte-macrophage, et il explique son comportement clinique.

Les GCG central et périphérique ont la même origine cellulaire.

La tumeur à cellules géantes (TCG) est également de même origine ; elle présente la même réactivité positive à CD 68. Actuellement, on ne sait toujours pas si elle se présente dans les maxillaires en tant que telle.

Un fort marquage de HLA-DR dans les cellules géantes de lésions inflammatoires granulomateuses telles que la lymphadénite tuberculeuse ou la maladie de Crohn est repéré, tandis que les cellules géantes du GCG périphérique et central et de la TGC sont négatives au marquage (Kumar et al. 2015).

Donc, cette étude montre qu'on peut espérer différencier les cellules géantes de ces lésions distinctes, n'ayant pas le même traitement, grâce à ces marqueurs.

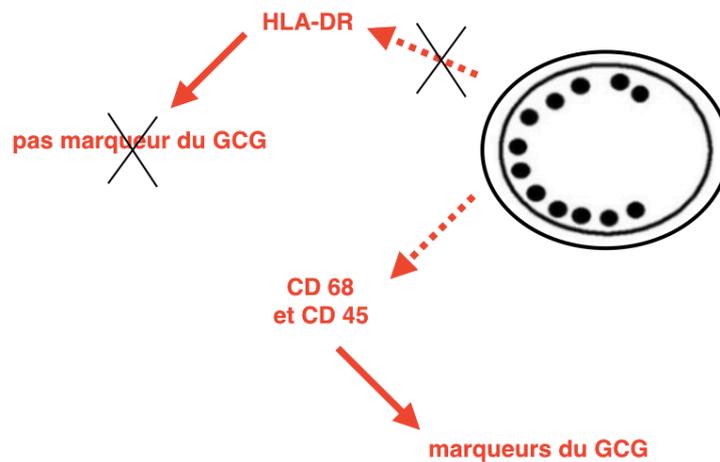


Figure 30 : Schéma de l'expression de CD 68 et CD 45 par les cellules géantes du GCG

De plus, VK et al. affirment que l'évaluation du nombre de noyaux dans les cellules géantes multinucléées positives à CD 68 montre qu'il y a statistiquement plus de noyaux dans les cellules géantes du GCG central que périphérique. Cette augmentation des noyaux peut indiquer une plus grande fusion des macrophages résidents et également une plus grande activité métabolique des cellules géantes dans la forme centrale du GCG, qui pourrait être liée à son comportement plus agressif (VK et al. 2014).

### II.13.7 VEGF, CD 68 et CD 34

Kumar et al. étudient également l'angiogenèse dans les deux formes de GCG, grâce aux marqueurs CD 68, marqueur macrophagique (histiocyttaire) et CD 34, marqueur endothélial.

Différents paramètres sont étudiés : la densité en micro vaisseaux (matérialisée par le marquage endothélial par CD 34), le périmètre des vaisseaux, et l'index macrophagique (grâce au marquage par CD 68).

La densité en micro-vaisseaux, le périmètre des vaisseaux, ainsi que le nombre de macrophages s'avèrent supérieurs dans la forme centrale du GCG par rapport à la forme périphérique.

L'angiogenèse est d'une importance cruciale pour la croissance, la maintenance et les métastases des tumeurs.

C'est un processus à plusieurs étapes comprenant la formation de nouveaux capillaires à partir d'un réseau vasculaire existant, avec des remodelages de la matrice extracellulaire, une migration et une prolifération des cellules endothéliales, une différenciation et une anastomose des capillaires.

Ce phénomène est dû au déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques produits par les cellules normales et tumorales.

Quelques facteurs connus pour stimuler l'angiogenèse sont le basic fibroblast growth factor (bFGF), l'*epidermal growth factor*, l'interleukine 1, l'interleukine 2, le *transforming growth factor alpha* (TGF  $\alpha$ ), le *transforming growth factor beta* (TGF  $\beta$ ), le *tumor necrosis factor alpha* (TNF  $\alpha$ ) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Parmi eux le VEGF et le bFGF sont les inducteurs les plus puissants de l'angiogenèse.

On sait que la vascularisation et l'activité proliférative jouent des rôles clés dans la croissance tumorale. Il a récemment été suggéré que le degré de l'angiogenèse tumorale est lié à la forme clinique, suggérant que les propriétés angiogéniques sont en corrélation avec l'agressivité.

Ceci semble se vérifier dans cette étude, puisque la densité en micro-vaisseaux et le périmètre des vaisseaux sont supérieurs dans la forme centrale du GCG par rapport à la forme périphérique ; et on sait la forme centrale plus agressive.

Ainsi, l'angiogenèse serait directement corrélée à l'agressivité de la lésion.

Egalement, le nombre de macrophages dans le stroma est plus important dans la forme centrale du GCG que dans la forme périphérique, ce qui suggère que ce facteur peut être considéré comme un prédicteur de mauvais pronostic, signifiant le comportement agressif de la lésion.

Donc, ces trois paramètres semblent constituer des prédicteurs de l'agressivité du GCG.

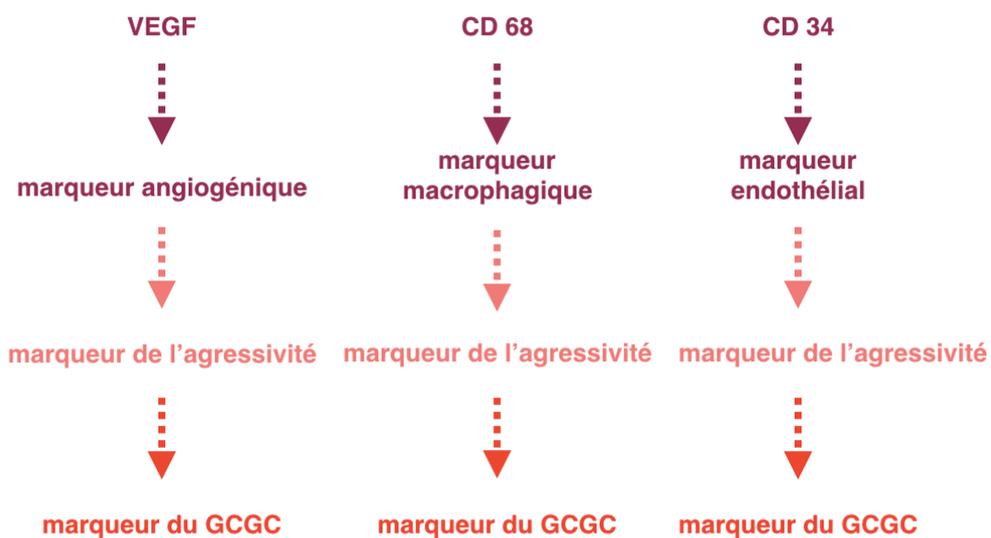


Figure 31 : Schéma de l'expression de VEGF, CD 68 et CD 34 dans le GCG central

La gestion des lésions osseuses à cellules géantes pose des difficultés pour les chirurgiens maxillo-faciaux et les oncologues. Ces lésions ont un fort taux de récurrence avec une nature localement agressive et destructrice bien qu'elles soient considérées comme bénignes.

De plus, nous n'avons pas de marqueurs biologiques disponibles pour prédire leur comportement clinique et leur pronostic (Kumar et al. 2016).

Les marqueurs angiogéniques et macrophagiques pourraient constituer une base pour des thérapies ciblées traitant ce type de lésions osseuses prolifératives.

Il est connu que les macrophages sont présents dans de très nombreux tissus. En plus de leurs fonctions d'endocytose et de cytotoxicité, les macrophages seraient impliqués dans les mécanismes autocrines amplifiant l'angiogenèse par la sécrétion de VEGF.

L'expression de VEGF peut être en lien avec le processus de formation du GCG.

En effet, la formation de barrières vasculaires incomplètes pendant l'angiogenèse fournit une source de monocytes venant de la circulation. Ces derniers sont alors recrutés dans la lésion par une production locale de protéine chémoattractante de monocytes (monocyte chemoattractant protein-1) et de TGF- $\beta$  des cellules stromales. Celles-ci stimulent les monocytes/macrophages vers la formation de cellules géantes multinucléées (VK et al. 2014).

Les macrophages apparaissent donc comme des cellules effectrices angiogéniques clés dans le stroma (Kumar et al. 2016).

### **II.13.8 L'interleukine 4 et l'intégrine $\beta$ 5**

Enfin, un article très récent (écrit par Aghbali et al. et publié en janvier 2017) a recherché la présence de l'interleukine 4 (IL-4) et montré son rôle comme stimulateur de l'intégrine  $\beta$ 5 sur les macrophages originaires des cellules géantes du GCG.

Aghbali et al. rapportent qu'au cours de ces dernières années, des macrophages, des précurseurs ostéoclastiques et des cellules ostéoblastiques ont été trouvées dans le GCG.

Des études antérieures ont révélé que les cellules géantes de ces lésions sont probablement formées de cellules mononucléées. Cela étant dit, l'association exacte entre les cellules géantes et les cellules mononucléées n'est pas clairement comprise.

Des mécanismes inflammatoires immuns pourraient expliquer la pathogénicité de ces lésions. Cette idée est confirmée par la présence de cellules de type ostéoclastes interagissant avec des cellules mononucléées.

Chez les individus présentant un GCG centro-osseux, une modification du nombre de lymphocytes circulants et de monocytes produisant des cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires, dont les interleukines -3 (IL-3), 4 (IL-4), 10 (IL-10), et 13 (IL-13) est observée.

IL-4 particulièrement, peut agir comme élément important dans la régulation de la différenciation et de l'activité fonctionnelle des cellules de la lignée monocyte-macrophage.

Il y a aujourd'hui des preuves de plus en plus nombreuses qu'IL-4 peut induire la formation de cellules géantes multinucléées in vitro par des mécanismes assez peu connus.

Il a été montré qu'IL-4 empêche la différenciation de précurseurs myéloïdes en ostéoclastes. Il a donc été proposé qu'IL-4 pourrait agir comme un switch moléculaire entre les ostéoclastes et les cellules géantes multinucléées. C'est-à-dire que les précurseurs myéloïdes se différencieraient en cellules géantes multinucléées et non en ostéoclastes.

De plus, IL-4 peut réguler l'expression de la cadhérine E (épithéliale) sur la surface cellulaire, causant une fusion cellulaire homotypique et la formation de cellules géantes multinucléées.

Les intégrines, une superfamille de molécules d'adhésion cellulaire, participent aux interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire. Ces molécules hétérodimériques avec leurs sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  sont des médiateurs importants de la transduction entre les environnements extra et intra-cellulaires.

Des membres de la famille des intégrines  $\beta 1$  et  $\beta 2$  sont exprimés par les monocytes/macrophages.

Il est de ce fait suggéré que ces familles représentent des directeurs d'adhésion nécessaires et suffisants pour la transformation des monocytes en macrophages et pour la formation de cellules géantes multinucléées.

$\beta 5$  est une sous-unité qui provoque l'attachement cellulaire et qui est aussi impliquée dans la transformation morphologique des monocytes en cellules géantes.

Dans cette étude rapportée par Aghbali et al., le niveau d'expression de l'intégrine  $\beta 5$  a été évalué cinq jours après le traitement avec IL-4 dans les groupes de patients atteints du GCG central et de patients sains.

Les résultats montrent qu'une augmentation de la dose d'IL-4 de 10 à 20 ng/mL cause une augmentation statistiquement significative dans le niveau d'expression de l'intégrine  $\beta 5$  chez les patients et les échantillons contrôles.

Et les niveaux d'expressions avec les différentes doses d'IL-4 étaient plus élevées dans le groupe patients que chez les sujets sains. Ces différences étaient également significatives entre les patients et les contrôles sans traitement avec IL-4.

On en déduit donc, d'une part, qu'il y a des intégrines  $\beta 5$  dans le GCG : elles constituent donc des marqueurs du GCG. D'autre part, on peut également déduire de ces résultats que IL-4 induit l'expression de ces intégrines  $\beta 5$ .

Selon les analyses immunohistochimiques des échantillons patients, le nombre de cellules géantes formées par l'induction d'IL-4 avec une concentration en IL-4 de 10 ng/mL et 20 ng/mL était significativement supérieur à celui des échantillons sans IL-4.

On comprend donc que plus il y a d'IL-4, et donc d'intégrines  $\beta 5$  induites par IL-4, plus il y a de cellules géantes.

Il s'agit de la première étude montrant l'implication de l'intégrine  $\beta 5$  dans la transformation de monocytes en cellules géantes.

Aghbali et al. montrent donc que le traitement avec IL-4 augmente l'expression de l'intégrine  $\beta 5$  sur la surface des monocytes et induit des modifications morphologiques conduisant aux cellules géantes multinucléées.

Les cellules géantes sont dérivées des monocytes et des macrophages multinucléés, formés par la fusion de macrophages entre eux. Mais le mécanisme moléculaire précis de la fusion macrophagique n'a pas encore été élucidé.

En d'autres termes, IL-4 causerait une augmentation de l'expression de cette population spécifique d'intégrines et de récepteurs aux intégrines sur les monocytes, activant la fusion homotypique de ces cellules conduisant à la formation de cellules géantes multinucléées.

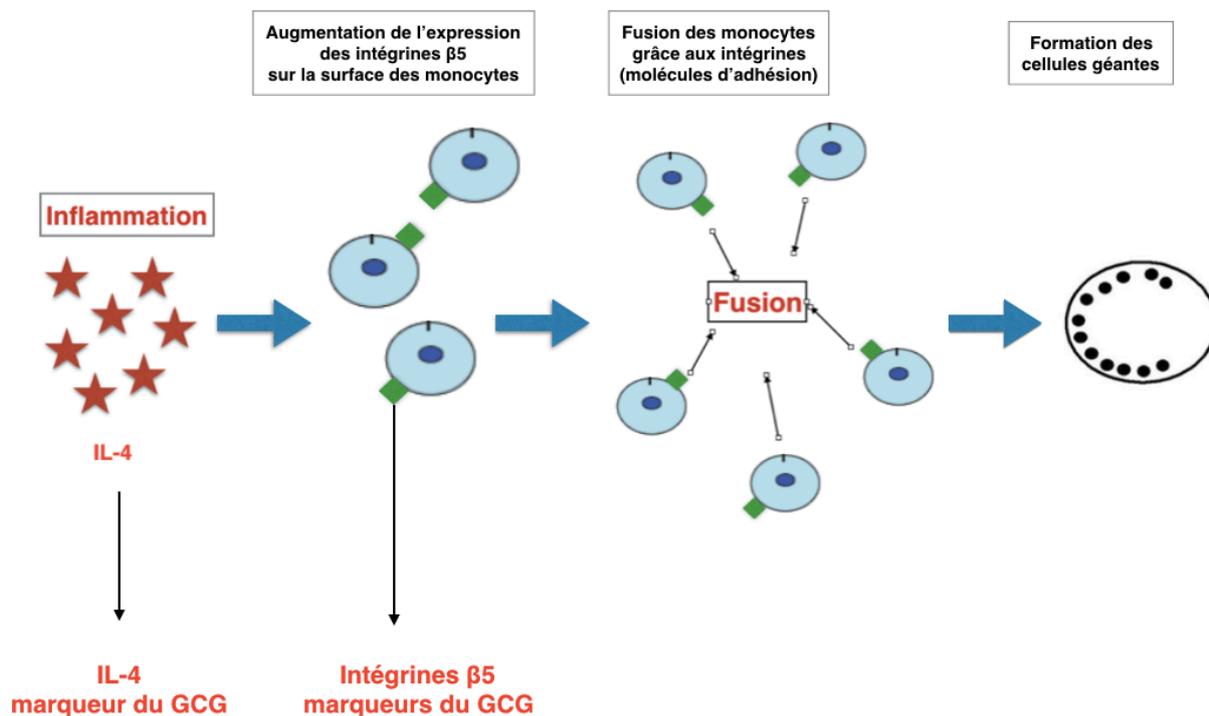


Figure 32 : Schéma de l'expression d'IL-4 et des intégrines β5 et de leur rôle dans la formation des cellules géantes du GCG

En induisant l'augmentation de l'expression de l'intégrine β5, IL-4 semble donc jouer un rôle clé dans la médiation de la fusion macrophage-macrophage et le développement des cellules géantes du GCG (Aghbali et al. 2017).

Ces différents marqueurs, tous acteurs du processus aboutissant à former les cellules géantes, jouant leurs rôles à différents niveaux, sont prometteurs pour inspirer des techniques diagnostiques adaptées au GCG, voire des thérapeutiques ciblées alternatives au curetage lésionnel parfois agressif.

En effet, en neutralisant ou au moins en ralentissant le processus de formation de ces cellules géantes, la croissance de ces lésions serait moins rapide, l'atteinte osseuse plus restreinte, et on pourrait alors espérer réaliser des exérèses moins importantes. Ceci serait bien sûr très bénéfique à nos patients.

## II.14 Techniques d'histologie et d'immunochimie

(Marck 2010)

### II.14.1 Histologie

L'histologie définit l'examen de prélèvements tissulaires obtenus par biopsie ou par dissection d'une pièce opératoire ou d'organes au cours d'une intervention chirurgicale.

L'étude anatomopathologique repose sur l'aspect macroscopique des lésions, l'analyse des cellules et des tissus par diverses méthodes. Elle permet de confirmer ou de préciser le diagnostic d'une lésion, et de fournir le bilan topographique, particulièrement s'il s'agit d'un cancer.

#### **II.14.1.1 L'analyse macroscopique**

L'analyse macroscopique permet grâce à la palpation et à l'analyse visuelle rigoureuses, de décrire la ou les lésions observées, de déterminer leur extension et d'apprécier leur nature.

Elle permet souvent d'orienter dès lors le diagnostic.

La dissection (ou découpe) consiste à faire un échantillonnage des lésions qui permette que les coupes finales observées au microscope soient représentatives des lésions.

Pour que les échantillons soient représentatifs, c'est-à-dire qu'ils possèdent les mêmes caractéristiques que l'ensemble de la lésion, plusieurs éléments doivent nécessairement être réunis :

- la biopsie exérèse est orientée ;
- les biopsies multiples intéressant plusieurs territoires d'un même organe sont individualisées dans des flacons numérotés et répertoriés ;
- le prélèvement chirurgical doit contenir toute la lésion, si celle-ci n'est pas trop grosse, ou être pertinent si la taille de la lésion est importante.

La description de chaque pièce chirurgicale ou biopsie est systématique et comporte les critères suivants :

- nombre et taille des fragments ;
- caractère unique ou multiple de la tumeur ;
- taille de la pièce dans ses trois dimensions en centimètres ;
- taille des différents nodules en millimètres ;
- mesure précise en millimètres de la limite d'exérèse la plus proche ;
- distance séparant les nodules en cas de tumeur bifocale ou multifocale ;
- appréciation de l'extension de la tumeur ;
- autres : poids, précision des caractères morphologiques de la tumeur (circonscription, couleur, consistance...) ;
- nombre de ganglions prélevés en fonction des pièces examinées.

Une fiche de travail consigne les renseignements recueillis ainsi que les éventuels commentaires du pathologiste.

Des photographies topographiées de la pièce chirurgicale peuvent être réalisées avant la fixation.

#### **II.14.1.2 La fixation**

La fixation tissulaire est une étape essentielle pour la bonne analyse de la pièce. Elle a pour fonction principale de conserver les différents éléments structuraux des tissus.

Elle a pour but de :

- bloquer les enzymes endogènes responsables de la destruction des organites cellulaires et la pullulation microbienne (le fixateur est antiseptique) ;
- maintenir les structures cellulaires, tissulaires et moléculaires dans un état aussi proche que possible de l'état physiologique ;
- préserver leur réactivité pour une étude immunohistochimique ;
- préparer l'inclusion en paraffine.

## **II.14.2 Immunochimie**

L'immunochimie correspond à une méthode qui permet de localiser des antigènes (ou protéines) grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre eux et révélés par une réaction colorimétrique détectée au microscope optique ou par une substance fluorescente observée au microscope à fluorescence. Elle peut être réalisée sur des coupes de tissus congelés (cryocoupes) ou fixés et inclus en paraffine (immuno-histochimie : IHC), ou sur des préparations cellulaires (immuno-cytochimie : ICC) (cultures cellulaires, liquides biologiques, produits de ponction).

### ***II.14.2.1 Intérêt de l'immunochimie en cancérologie***

L'immunochimie apporte des données très utiles, surtout en pathologie tumorale.

A noter cependant : certains immunomarquages ne suffisent pas à donner un diagnostic complet.

Les techniques d'immunochimie ont de multiples indications :

- permettre de confirmer ou infirmer un diagnostic ;
- classer et sous-typé des tumeurs malignes peu ou indifférenciées (carcinomes, mélanomes, sarcomes) ainsi que des tumeurs hématopoïétiques (leucémies, lymphomes) ;
- identifier un type tumoral dans le cas de métastase isolée sans point de départ connu ;
- intérêt pronostic en appréciant l'activité proliférative des tumeurs malignes ou en mettant en évidence des produits d'oncogènes afin d'établir les facteurs pronostics d'estimation de l'espérance de vie du patient ;
- intérêt thérapeutique (facteurs prédictifs) en déterminant, par exemple, le statut hormonosensible de certains cancers ou évaluant l'expression d'oncogènes accessibles à une thérapie ciblée ;
- réaliser des études rétrospectives.

### ***II.14.2.2 Mode opératoire***

La procédure suivante peut servir de guide :

1. prélèvement;
2. fixation (AFA, formol tamponné);
3. inclusion en paraffine ;
4. coupes;
5. fixation des coupes en étuve;
6. déparaffinage;
7. réhydratation ;
8. prétraitement : restauration antigénique combinée si nécessaire (digestion enzymatique suivie d'un traitement par la chaleur);
9. inhibition des peroxydases endogènes par l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 3 % afin de supprimer le bruit de fond interférant la manipulation ;
10. incubation d'un sérum normal de cheval qui sature les épitopes non spécifiques de l'antigène recherché;
11. incubation de l'anticorps primaire qui se fixe sur l'épitope spécifique de l'antigène recherché;
12. incubation de l'anticorps secondaire biotinylé qui se fixe sur la partie constante de l'anticorps primaire;
13. incubation du complexe comprenant de l'avidine, de la biotine et de la peroxydase. Les sites libres de l'avidine fixent les biotines présentes à la surface de l'anticorps secondaire;
14. incubation de la solution chromogène/substrat DAB qui permet de révéler le site de réaction Ag/Ac créé;

15. contre-coloration légère à l'hématoxyline qui rend possible une détermination topographique du marquage ;
16. déshydratation en alcools croissants pour arriver au toluène (ou au xylène);
17. montage entre lame et lamelle;
18. observation.

Pour l'immuno-cytochimie le mode opératoire est sensiblement identique. Excepté :

- les étapes post-fixation histologique;
- la concentration des Ac adaptée en fonction du fixateur utilisé;
- les étalements en couche mince (LBC) nécessitent pour certains épitopes nucléaires (avant la technique) une fixation complémentaire extemporanément dans un mélange (acide acétique glacial/éthanol absolu).

### **II.14.2.3 Rappels théoriques**

Un antigène (Ag) peut correspondre à une protéine de structure de la cellule ou à une protéine synthétisée par la cellule (comme la calcitonine, par exemple). Il possède deux propriétés : l'immunogénicité (capacité de provoquer la réaction antigène/anticorps) et la spécificité (capacité de réagir spécifiquement avec un anticorps donné).

Les anticorps (Ac) ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes et des lymphocytes B activés. Chaque Ac reconnaît spécifiquement un seul épitope d'un Ag de la même classe. Les immunoglobulines diffèrent par leur taille, leur poids moléculaire, leur charge, leur composition en acides aminés et en sucres. Elles sont formées de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (longues), déterminant cinq classes d'Ig (IgG, IgA, IgM, IgD et IgE), et deux chaînes légères (courtes), de type kappa ou lambda, assemblées pour former une structure en «Y». Ces chaînes sont réunies par des ponts disulfures très flexibles. Chaque chaîne d'immunoglobulines contient des domaines constants, qui déterminent l'isotype, et variables dont l'extrémité interagit avec l'Ag (paratope).

Deux régions distinctes peuvent être identifiées sur chaque Ac. La région Fab (*fragment antigen-binding*) est composée de la chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde, elle contient des domaines constants et variables et fixe l'Ag. La région Fe (fragment cristallisable) est constituée par la partie des deux chaînes lourdes restantes, elle contient les domaines constants et assure des fonctions communes à tous les Ac.

Un épitope est une région de l'Ag reconnue spécifiquement par une immunoglobuline. Un même Ag peut comporter plusieurs épitopes reconnus par des Ac différents. Un paratope est le site par lequel l'Ac se lie spécifiquement à un épitope. Le terme isotype est utilisé pour définir la variation génétique d'une famille de protéines ou de peptides (sous-classes d'Ig : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).

La liaison antigène/anticorps est due à l'interaction entre l'épitope et le paratope. Les qualités principales sont la spécificité (reconnait la cible moléculaire [épitope]), la notion d'affinité (mesure la force de la liaison entre le paratope et l'épitope) et la notion d'avidité (nombres d'épitopes reconnus). La réaction Ag/Ac est très spécifique mais un Ag peut comporter des épitopes en commun (semblables ou identiques) avec un autre Ag pouvant être à l'origine de ce que l'on appelle une réaction croisée.

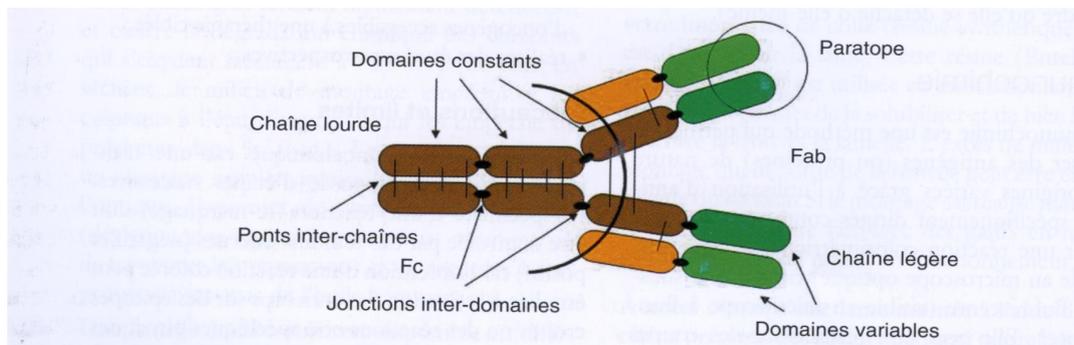


Figure 33 : Structure d'une immunoglobuline (Marck 2010)

#### **II.14.2.4 Principe d'une technique immunochimique**

La technique utilise un Ac primaire dirigé contre l'Ag cible de manière à identifier les protéines recherchées dans la cellule. On utilise ensuite un Ac secondaire dirigé spécifiquement contre l'Ac primaire. Un complexe avidine—biotine couplé à la peroxydase permet l'amplification du signal lors de la révélation par la diaminobenzidine (DAB).

Un protocole immunochimique est une technique complexe. La spécificité d'une réaction doit être vérifiée en contrôlant le marquage par des témoins négatif et positif. En effet, l'obtention d'une réaction colorée peut être liée à la fixation des anticorps sur des épitopes croisés ou des réactions non spécifiques. L'absence d'un marqueur peut être due à une particularité de la tumeur ou à une imperfection technique. À l'opposé, le marqueur recherché peut être présent dans une tumeur qui ne devrait pas l'exprimer.

#### **II.14.2.5 Méthodes de révélation**

Il existe de nombreuses méthodes de révélation de la liaison antigène/anticorps utilisant des procédés techniques divers, permettant d'amplifier le signal pour augmenter la sensibilité afin d'améliorer la qualité des résultats. En général, une immunoréaction est réalisée grâce à une cascade d'anticorps primaire, secondaire et éventuellement tertiaire.

Elles peuvent être classées en deux grandes catégories :

- L'immunoréaction directe, qui s'effectue en une seule étape. L'Ac est conjugué directement au système révélateur qui est une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline) ou un fluorochrome (coumarine : bleu, fluorescéine : vert, rhodamine : rouge). Cette méthode concerne plutôt l'immunofluorescence pour comparer et décrire les interactions des Ag détectés par un marquage multiple. Bien que cette méthode soit très spécifique, la sensibilité de cette immunoréaction est inférieure à celle des techniques indirectes et amplificatrices.
- Les immunoréactions indirectes sont les plus couramment utilisées. Les systèmes révélateurs sont uniquement des enzymes et plusieurs étapes se succèdent. La protéine, portant les Ag, est reconnue à l'aide d'un Ac primaire spécifique. Ce dernier est lui-même reconnu par un Ac secondaire couplé à une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline). La révélation se fait à l'aide d'un substrat de l'enzyme (DAB ou AEC pour la peroxydase, fuchsine ou système NBT—BCIP pour la phosphatase alcaline).

#### ***II.14.2.6 Fabrication (ou production) des anticorps***

Les deux grands types d'Ac utilisés en immunochimie sont les Ac monoclonaux et les Ac polyclonaux, qui permettent d'augmenter le niveau de sensibilité.

Un anticorps monoclonal est produit par un unique clone de lymphocytes B qui a été isolé in vitro et fusionné avec une lignée tumorale. La production de cette immunoglobuline très spécifique est constante, reproductible et théoriquement illimitée. Il reconnaît un seul épitope.

Un anticorps polyclonal est obtenu par stimulation antigénique répétée chez un animal immunisé contre un Ag donné. C'est un sérum comportant un mélange d'Ac reconnaissant des épitopes multiples d'un même Ag.

#### ***II.14.2.7 Microscopie optique***

Le microscope est un outil indispensable au pathologiste pour étudier les préparations cellulaires et tissulaires, mais également au technicien pour contrôler la bonne qualité de ses colorations ou pour analyser certaines préparations. Ce dispositif optique permet de grossir l'image d'un élément de petite dimension et de séparer les détails d'une image par le jeu de l'association de deux groupes de lentilles, l'oculaire côté œil et l'objectif côté objet. Dans une configuration normale, on utilise des oculaires x 10 ainsi que des objectifs x 20, x 40, x 60 et x 100 à immersion. La multiplication du grossissement de l'objectif par celui de l'oculaire permet d'obtenir le grossissement du microscope (par exemple un oculaire x 10 associé à un objectif x 40 donne un grossissement de 400).

#### ***II.14.2.8 Microscopie à fluorescence***

La fluorescence est une émission lumineuse provoquée par diverses formes d'excitation autres que la chaleur. La source de lumière est généralement une lampe à arc à haute pression de vapeur de mercure (Hg) ou de xénon (Xe). La lumière émise est polychromatique, la longueur d'onde d'excitation est sélectionnée au moyen du filtre d'excitation. La lumière est ensuite réfléchiée par un miroir dichroïque (qui est réfléchissant à certaines longueurs d'onde et transparent à d'autres) vers l'objectif qui focalise le faisceau lumineux sur l'échantillon. La fluorescence émise par l'échantillon retourne à travers l'objectif vers le miroir dichroïque et traverse celui-ci.

#### ***II.14.2.9 Microscopie électronique***

Le microscope électronique emploie la propagation des électrons à laquelle est associée une longueur d'onde beaucoup plus courte que celle de la lumière. Une gerbe d'électrons est condensée sur une partie d'échantillon (de l'ordre de quelques nanomètres au dixième de millimètre).

Une lentille magnétique permet de former une image de l'objet avec les électrons qui interagissent fortement avec la matière traversée.

Le pouvoir de résolution du microscope électronique (pouvant atteindre un grossissement de x 5 000 000) permet de faire une étude détaillée de l'ultrastructure cellulaire et tissulaire. Il existe deux variantes de la microscopie électronique. Le microscope à transmission (MET) est un appareil qui bombarde l'objet par des électrons qui forment une image très agrandie de l'objet en noir et blanc sur un écran fluorescent ou une plaque photographique. L'émission des électrons est produite par chauffage d'un filament de tungstène ou d'un cristal d'hexaborure de lanthane. Le microscope à balayage (MEB) est un appareil qui balaie l'échantillon d'un faisceau d'électrons pour donner une impression d'image en pseudo-3D.

### **III. Discussion**

Comme rapporté par de nombreux auteurs, les GCG, aussi bénins soient-ils, conduisent à une perte morphologique et fonctionnelle réelle, avec un traitement imposant une exérèse élargie et parfois une perte dentaire associée.

En effet, il n'est pas rare de devoir extraire une ou plusieurs dents lors de la chirurgie de traitement de la lésion.

Et lorsque ces GCG se développent au niveau de l'os soutenant un implant dentaire, ce dernier doit systématiquement être déposé.

Aujourd'hui, le clinicien reste confronté à cette difficulté diagnostique et cette réalisation d'une exérèse chirurgicale localement agressive.

Il serait donc très utile de mettre à profit les résultats des recherches immunohistochimiques des chercheurs pour élaborer des tests diagnostiques efficaces, et trouver des thérapeutiques médicamenteuses ciblées alternatives au traitement chirurgical, ou au moins permettant que le geste soit moins agressif.

En effet, les injections de corticostéroïdes intra-lésionnels ou encore les thérapies basées sur l'utilisation de calcitonine ne sont pas convaincantes.

Ce GCG est purement inflammatoire, et pourtant aujourd'hui on ne dispose d'aucun métabolite spécifique efficace qui pourrait agir contre lui en diminuant son volume, voire en l'abolissant totalement.

C'était donc l'intérêt de notre travail de revue de littérature de répertorier les nouveaux marqueurs de ce GCG qui pourraient conduire à des traitements ciblés.

La découverte de ces différents marqueurs trouve donc un intérêt dans l'affinage du diagnostic et du traitement de ce GCG.

Une fiche des marqueurs positifs et négatifs du GCG peut être établie à partir de ces résultats.

Les marqueurs positifs du GCG centro-osseux comprennent, entre autres :

- de nombreuses cytokines, marqueurs typiques de l'inflammation, dont les interleukines 1 et 4 ;
- RANK, RANKL et OPG (l'ostéoprotégérine), marqueurs du processus de dégradation osseuse ;
- NF-kB et sa sous-unité activatrice IKB $\beta$ , ainsi que c-fos, facteurs de transcription indispensables à la cascade moléculaire aboutissant à la formation des cellules géantes ;
- le peptide relié à l'hormone parathyroïdienne PTHrP et son récepteur PTHR1 ;
- les cathepsines D, B et L, enzymes lysosomales nécessaires pour la résorption osseuse par les ostéoclastes ;
- VEGF, marqueur vasculaire inflammatoire typique ;
- CD 34, marqueur endothélial ;
- CD 68, marqueur histiocytaire ;
- Les intégrines  $\beta$  5, molécules d'adhésions présentes à la surface des monocytes.

Les marqueurs négatifs comprennent, eux :

- OC (l'ostéocalcine) ;
- IKB $\alpha$ , sous-unité inhibitrice de NF-kB ;
- HLA-DR (antigène à leucocyte humain d'histocompatibilité majeure de classe II).

Même si ces marqueurs sont non spécifiques du GCG, ils nous apportent des informations sur l'origine du GCG. Cette origine se révèle être macrophagique, par le biais de la lignée monocyte/macrophage. Elle donne lieu à des ostéoclastes qui fusionnent pour devenir les cellules géantes multinucléées, d'une part, et à des cellules stromales, d'autre part, ayant également un rôle prépondérant dans la formation de ce granulome.

Ceci nous indique donc que le processus de formation osseuse impliquant les ostéoblastes et les ostéoclastes est au centre du mécanisme.

Un article très récent de Aghbali et al. (de Janvier 2017), émet l'hypothèse que ce sont directement les macrophages qui fusionneraient entre eux de façon homotypique (par le biais d'intégrines) et feraient naître les cellules géantes du GCG.

Cette compréhension des mécanismes de formation des cellules géantes nous apporte la possibilité d'interagir avec ces mécanismes en les bloquant. C'est le principe des thérapeutiques ciblées anti-RANKL (denosumab). Sur ce même principe, d'autres thérapies ciblées pourraient être mises en place.

Les marqueurs montrent que les lésions agressives et récidivantes contiennent plus de cellules géantes que les lésions non agressives.

Il serait aussi très utile au clinicien de pouvoir prédire la récurrence de ces lésions. Grâce au marquage précoce de ces lésions, il pourrait être plus facile d'anticiper le traitement.

On comprend aussi par ces résultats les caractéristiques cliniques du GCG : son origine explique sa capacité de destruction osseuse, avec la présence des métalloprotéinases et de l'acide phosphatase.

Enfin, ces résultats ont une utilité pour le diagnostic différentiel. Bien qu'aucun marqueur ne soit spécifique du GCG, certains marqueurs sont absents du GCG et présents dans d'autres lésions osseuses (comme l'ostéoclastine dans les kystes osseux ou la dysplasie fibreuse).

Notons que cette liste n'est pas exhaustive et gagnera à être encore allongée et affinée dans le futur.

## **IV. Conclusion**

Le GCG est une lésion un peu mieux connue grâce aux études immunohistochimiques conduites ces dernières années.

Par l'étude de la formation de ces cellules géantes, les mécanismes de la création du GCG ont été mieux compris. Il s'agit a priori de processus de remodelage osseux, et l'origine des cellules géantes est macrophagique.

Une liste des marqueurs positifs et négatifs de reconnaissance de ce GCG peut maintenant être dressée.

Il serait intéressant de tirer avantage de ces recherches pour utiliser ces marqueurs comme bases à des tests diagnostiques plus précis pour dépister ce GCG.

De plus, de nouvelles thérapies plus ciblées pourraient émerger grâce à ces découvertes.

En effet, malgré le caractère totalement bénin avéré de cette lésion, purement inflammatoire, son traitement oblige aujourd'hui les chirurgiens à réaliser une exérèse élargie, assez agressive. Le bénéfice de ces thérapeutiques nouvelles serait donc important.

Notre travail, qui visait à répertorier les données immunohistochimiques concernant le granulome à cellules géantes, nous a permis, grâce à la découverte de nombreux marqueurs, de montrer une connaissance de plus en plus fine de sa pathogénie.

A défaut d'une explication étiopathogénique encore à venir, il devient licite d'espérer voir apparaître des thérapeutiques plus conservatrices pour le granulome à cellules géantes.

## **Bibliographie**

Aditya A, Aditya P. Central Giant Cell Granuloma of Jaw with Multiple, Multifocal Recurrences. *J Clin Diagn Res JCDR*. août 2016;10(8):ZJ03-ZJ04.

Aghbali A, Rafieyan S, Mohamed-Khosroshahi L, Baradaran B, Shanebandi D, Kouhsoltani M. IL-4 induces the formation of multinucleated giant cells and expression of  $\beta 5$  integrin in central giant cell lesion. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 janv 2017;22(1):e1-6.

Ahmed AA, Dunlap C. Immunohistochemical detection of the receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand and c-fos in giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2016;20(1):47-50.

Alawi F. An Update on Granulomatous diseases of the oral tissues. *Dent Clin North Am*. oct 2013;57(4):657-71.

Elias LSA, Costa RF, Carvalho MA, Batista AC, Silva TA, Leles CR, et al. Markers of bone remodeling in neoplastic and bone-related lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. nov 2010;110(5):624-31.

Fanourakis G, Lazaris AC, Krithinakis S, Tosios KI, Sklavounou A, Tseleni-Balafouta S. Expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in peripheral giant cell granulomas of the jaws. *J Oral Pathol Med*. oct 2010;39(9):687-9.

Houpis CH, Tosios KI, Papavasileiou D, Christopoulos PG, Koutlas IG, Sklavounou A, et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 (PTHrP1), and MSX1 protein are expressed in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2010;109(3):415-24.

Kuffer R. *La muqueuse buccale: de la clinique au traitement*. Paris, France: Éd. Med'com; 2009.

Kumar A, Sherlin HJ, Ramani P, Natesan A, Premkumar P. Expression of CD 68, CD 45 and human leukocyte antigen-DR in central and peripheral giant cell granuloma, giant cell tumor of long bones, and tuberculous granuloma: An immunohistochemical study. *Indian J Dent Res*. 5 janv 2015;26(3):295.

Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R, et al. Quantification and Correlation of Angiogenesis with Macrophages by Histomorphometric Method in Central and Peripheral Giant Cell Granuloma: An Immunohistochemical Analysis. *J Clin Diagn Res JCDR*. mars 2016;10(3):ZC01-05.

Marck V. *Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.

Miest R, Bruce A, Rogers RS. Orofacial granulomatosis. *Clin Dermatol*. août 2016;34(4):505-13.

Reddy BVR, Kuruba KK, Yalamanchili S, Mupparapu M. Granulomatous Diseases Affecting Jaws. *Dent Clin North Am*. janv 2016;60(1):195-234.

Reichart PA, Philipsen HP. *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*. Paris: Quintessence; 2004.

Sandhya T, Avinash T, Snehal D, Neha T, Uma M. Multifocal Central Giant Cell Granuloma - A Case Report. *Iran J Pathol*. 2016;11(3):276-80.

Tobón-Arroyave SI, Hurtado-García P, García-Quintero OD, Isaza-Guzmán DM, Flórez-Moreno GA, Tobón-Arroyave SI, et al. Immunoexpression of NF- $\kappa$ B and their inhibitory subunits I $\kappa$ B $\alpha$  and I $\kappa$ B $\beta$  in giant cell lesions of the jaws: implications for their clinical behavior. *J Oral Pathol Med*. oct 2015;44(9):752-60.

VK V, Hallikeri K, Girish H, Murgod S. Expression of CD 34 and CD 68 in peripheral giant cell granuloma and central giant cell granuloma: An immunohistochemical analysis. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2014;18(3):341-8.

Zargar M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Nasr Isfahani M, Hashemi A. A Comparative Study of Cathepsin D Expression in Peripheral and Central Giant Cell Granuloma of the Jaws by Immunohistochemistry Technique. *J Dent*. juin 2016;17(2):98-104.

## Table des illustrations

FIGURE 1 : PHOTOGRAPHIE PRE-OPERATOIRE DE LA LESION .....	34
FIGURE 2 : SCANNER PRE-OPERATOIRE .....	34
FIGURE 3 : SCANNER PRE-OPERATOIRE .....	34
FIGURE 4 : RADIOGRAPHIE RETRO-ALVEOLAIRE PRE-OPERATOIRE .....	35
FIGURE 5 : PHOTOGRAPHIE PER-OPERATOIRE (AU COURS DE L'INCISION DE LA LESION).....	36
FIGURE 6 : PHOTOGRAPHIE PER-OPERATOIRE (APRES EXERESE DE LA LESION ET RUGINATION OSSEUSE).....	36
FIGURE 7 : PHOTOGRAPHIE PER-OPERATOIRE (APRES SUTURES).....	36
FIGURE 8 : PHOTOGRAPHIE DE LA PIECE D'EXERESE RECONSTITUEE .....	37
FIGURE 9 : SCHEMA DE LA CASCADE MOLECULAIRE PERMETTANT LA DIFFERENCIATION DES PRECURSEURS HEMATOPOÏETIQUES EN OSTEOCLASTES MATURES.....	40
FIGURE 10 : SCHEMA DE LA VOIE DE SIGNALISATION DE NF-KB.....	41
FIGURE 11 : SCHEMA DES CYTOKINES QUI INITIENT CETTE DIFFERENCIATION .....	42
FIGURE 12 : SCHEMA DE LA FUSION DES OSTEOCLASTES DONNANT NAISSANCE AUX CELLULES GEANTES MULTINUCLEES.....	42
FIGURE 13 : SCHEMA DES ENZYMES EXPRIMEES PAR LES CELLULES GEANTES .....	43
FIGURE 14 : SCHEMA RECAPITULATIF DES MECANISMES MENANT A LA FORMATION .....	44
FIGURE 15 : SCHEMA DES DEUX TYPES DE CELLULES GEANTES DECRITS PAR FANOURAKIS ET AL.....	45
FIGURE 16 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE RANKL ET OPG PAR LES CELLULES GEANTES DE TYPE A .....	45
FIGURE 17 : SCHEMA DES DEUX TYPES DE CELLULES MONONUCLEES .....	46
FIGURE 18 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE RANKL ET OPG .....	46
FIGURE 19 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE RANK, RANKL, OPG ET IL 1B DANS LE GCG .....	48
FIGURE 20 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE NF-KB ET IKBB ISOLEE DANS LE GCGC, AGRESSIF .....	50
FIGURE 21 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DES CATHEPSINES D, B ET L DANS LE GCG CENTRAL.....	51
FIGURE 22 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE TGF-B DANS LE GCG .....	51
FIGURE 23 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE SRC DANS LE GCG .....	52
FIGURE 24 : SCHEMA DES DEUX TYPES DE CELLULES GEANTES DECRITS PAR HOUPIS ET AL. ....	53
FIGURE 25 : SCHEMA DES DEUX TYPES DE CELLULES MONONUCLEES DECRITS PAR HOUPIS ET AL.....	53
FIGURE 26 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE PTHRP ET PTHR1 PAR.....	54
FIGURE 27 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE PTHRP ET PTHR1 PAR.....	54
FIGURE 28 : SCHEMA DE L'INFLUENCE INDIRECTE DE PTHRP ET PTHR1 SUR LE SYSTEME .....	55
FIGURE 29 : SCHEMA DE L'INFLUENCE DIRECTE DE PTHRP ET PTHR1 SUR LE SYSTEME .....	56
FIGURE 30 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE CD 68 ET CD 45 PAR LES CELLULES GEANTES DU GCG.....	58
FIGURE 31 : SCHEMA DE L'EXPRESSION DE VEGF, CD 68 ET CD 34 DANS LE GCG CENTRAL.....	59
FIGURE 32 : SCHEMA DE L'EXPRESSION D'IL-4 ET DES INTEGRINES B5 ET DE LEUR ROLE .....	62
FIGURE 33 : STRUCTURE D'UNE IMMUNOGLOBULINE (MARCK 2010) .....	66

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

---

**ABADIR Marie-Anne. Immunohistochimie des granulomes de la cavité buccale : intérêt dans le diagnostic et le traitement. 2017. 73 p. : ill. Réf. Biblio. : 71.**

**Sous la direction du Docteur Bruno COURRIER**

**Th : Chir Dent. : Paris 7 : année 2017**

---

**RESUME :**

Les granulomes correspondent histologiquement à différentes variétés d'infiltrats inflammatoires chroniques, constitués principalement d'histiocytes, de macrophages et/ou de cellules géantes, disposés en foyers autour de germes, de particules ou d'antigènes ; ainsi, dans la cavité buccale, on rencontre des granulomes à corps étrangers, des granulomes des maladies inflammatoires, des granulomes infectieux, à mycobactéries, et des granulomes à cellules géantes dont les caractéristiques étiologiques, morphologiques, topographiques sont souvent source de difficultés diagnostiques.

En effet, pour ces différentes affections granulomateuses, on ne dispose pas aujourd'hui de test diagnostique spécifique et aucun marqueur ciblé n'est utilisable.

Le granulome à cellules géantes, notamment, est souvent source d'un traitement localement agressif pour les patients, puisqu'on est contraint à l'exérèse élargie de cette lésion. On ne dispose d'aucune alternative médicamenteuse efficace pour son traitement.

Il serait donc utile de trouver, pour soigner ces lésions bénignes de nature purement inflammatoire, des thérapeutiques ciblées qui permettraient des traitements moins radicaux.

La littérature récente présente de nouveaux marqueurs immunohistochimiques du granulome à cellules géantes. Nous avons donc exposé ces découvertes, après avoir décrit les mécanismes de formation de ce granulome à cellules géantes.

Un cas clinique est présenté pour illustrer la difficulté de diagnostic et de traitement de ce granulome à cellules géantes.

---

**TITRE en anglais:** Immunohistochemistry of the granulomas of the oral cavity: benefits for diagnosis and treatment

---

**DISCIPLINE :** Chirurgie buccale

---

**MOTS-CLES Français :** Marqueurs immunohistochimiques, Granulome, Granulome à cellules géantes (Fmesh).

---

**MOTS-CLES Anglais :** Immunohistochemical markers, Granuloma, Giant Cell Granuloma (MESH).

---