



HAL
open science

Tumeur myofibroblastique inflammatoire linguale : cas d'une enfant de 13 ans et revue systématique de la littérature

Claire de Rosnay

► To cite this version:

Claire de Rosnay. Tumeur myofibroblastique inflammatoire linguale : cas d'une enfant de 13 ans et revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-04609842>

HAL Id: dumas-04609842

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04609842v1>

Submitted on 12 Jun 2024

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 CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° D055

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 juin 2022

Par

Claire DE ROSNAY

**Tumeur myofibroblastique inflammatoire linguale : cas d'une
enfant de 13 ans et revue systématique de la littérature**

Dirigée par Mme le Docteur Ihsène Taïhi

JURY

M. le Professeur Louis Maman

Président

M. le Docteur Bruno Courier

Assesseur

Mme le Docteur Ihsène Taïhi

Assesseur

Mme le Docteur Pauline Louval

Assesseur

M. le Docteur François Le Pelletier de Glatigny

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Claire DE ROSNAY

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOŤ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N. NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUEZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 28 février 2022

Remerciements

À M. le Professeur Louis Maman ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur en Sciences odontologiques ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités ; UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Je vous remercie pour l'honneur et la confiance que vous me faites en acceptant de présider ma soutenance de thèse d'exercice. Je vous remercie également pour votre investissement au sein de notre faculté de chirurgie dentaire.

À M. le Docteur Bruno Courrier ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur en Sciences odontologiques ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury. Veuillez trouver dans ce travail mon plus grand respect et ma reconnaissance.

À Mme le Docteur Ihsène Taïhi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris-Est ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie pour l'honneur et la confiance que vous me faites en acceptant de diriger cette thèse. Un immense merci pour votre patience et vos conseils bienveillants. Veuillez trouver dans ce travail mes plus sincères remerciements.

À Mme le Docteur Pauline Louval ; Docteur en Chirurgie dentaire, Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en siégeant au sein du jury. Merci infiniment pour votre encadrement, vos conseils et votre gentillesse.

À M. le Docteur François Le Pelletier de Glatigny ; Médecin spécialiste en anatomie et cytologie pathologiques, Docteur en Médecine, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en siégeant au sein du jury. Merci également pour l'aide que vous avez apporté à ce travail.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La Tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) est une lésion rare, le plus souvent bénigne, parfois récidivante et présentant un caractère agressif. La classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie les considère comme des tumeurs au « comportement indéterminé », bénignes ou malignes en fonction des métastases qu'elles entraînent dans certains cas. Cette tumeur touche principalement les régions pulmonaire et abdomino-pelvienne. La localisation orale est rare et son diagnostic clinique est compliqué. La lésion se présente souvent sous forme de nodules muqueux unitaires. Le diagnostic histologique est également complexe car il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de ces tumeurs. Il n'existe pas encore de consensus clairement établi sur la prise en charge thérapeutique de cette lésion. De plus, des confusions de nomenclature ont contribué à complexifier l'établissement de procédures standardisées dans son traitement. Cette complexité s'accroît lorsqu'elle est localisée sur la muqueuse orale étant donné sa rareté. L'intérêt de ce travail est de mieux caractériser la TMI à localisation linguale à travers un cas clinique suivi à l'hôpital Charles-Foix et de réaliser une revue systématique de la littérature s'intéressant à des cas similaires. L'objectif final sera d'établir des critères diagnostics cliniques et histologiques simplifiés permettant d'une part de mieux distinguer cliniquement la TMI et d'autre part de constituer un guide à la prise en charge de ces tumeurs.

Discipline ou spécialité :

Chirurgie orale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Tumeurs de la langue ; Tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous

Rameau : Myofibroblastes -- Tumeurs ; Diagnostic différentiel

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Inflammatory myofibroblastic tumors are rare and benign recurrent lesions with aggressive potential. The International Classification of Diseases for Oncology considers them as tumors of "undetermined benign or malignant" behavior due to the metastasis they may present in rare cases. Its extra-oral localizations are mainly in the lung and abdominal-pelvic regions. The oral location is very rare and presents a difficulty of clinical diagnosis given the non-specificity of the lesion. The lesion presents clinically as a unitary mucosal nodule. There is still no clear consensus on the therapeutic management of these lesions. In addition, nomenclature confusion has contributed to the difficulty of defining standard procedures for treating this disease entity, especially when it presents with atypical locations such as the oral mucosa. The interest of this work is to review the inflammatory myofibroblastic tumors with oral localization through an analysis of a clinical case in a 13 year old child. The aim is to establish clinical and histological diagnostic criteria to distinguish them from clinically similar lesions and to provide a guide to the management of these tumors.

Branch or specialty :

Oral Surgery

English keywords (MeSH) :

Tongue Neoplasms ; Neoplasms, Connective and Soft Tissue

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ALK : Kinase du lymphome anaplasique
- AML : Actine muscle lisse
- CIM-O-3
- EBV : Epstein Barr Virus
- FISH : Hybridation Fluorescente In Situ
- HE : Hématoxyline et Éosine
- HSV : Herpes Virus Simplex
- IRM : Imagerie à résonance magnétique
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PET-scan : Tomographie par émission de positons couplé à un scanner
- RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- TDM : Tomodensitométrie
- TMI : Tumeur Myofibroblastique Inflammatoire

Table des matières

1	: CAS CLINIQUE : TUMEUR LINGUALE CHEZ UNE ENFANT DE TREIZE ANS	4
1.1	CAS CLINIQUE	4
1.1.1	Examen clinique	4
1.2	HISTOLOGIE DE LA LESION	6
1.2.1	Examen anatomopathologique	6
1.2.2	Étude immunohistochimique	7
1.3	DEFINITION DE LA TMI	8
1.3.1	Généralités	8
1.3.2	Caractéristiques cliniques des TMI	11
1.3.3	Définition histologique	12
1.3.4	Définition immunohistochimique	13
2	: DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DES TMI	15
2.1	HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES	15
2.1.1	Fibrome	15
2.1.2	Lipome	16
2.1.3	Mucocèle	17
2.2	CONFUSION DE NOMENCLATURE	18
2.2.1	La Pseudotumeur inflammatoire	19
2.2.2	Le Granulome plasmocytaire	20
2.2.3	Le Xanthome verruciforme	20
2.2.4	Histiocytome	21
2.2.5	Fasciite nodulaire	22
2.3	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS MALINS	23
2.3.1	Rhabdomyosarcome	24
2.3.2	Léiomyosarcome	26
2.3.3	Fibrosarcome	27
2.3.4	Sarcome myofibroblastique	28
2.3.5	Liposarcome	29
2.4	PROPOSITION D'UN GUIDE CLINIQUE	30
3	: REVUE DE LITTERATURE	32
3.1	INTERET	32
3.2	METHODOLOGIE DE RECHERCHE	32
3.2.1	Flow chart (15/11/21)	33
3.2.2	Résultats	33
3.3	ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION	37
4	: CONDUITE A TENIR ET PRISE EN CHARGE	40
4.1	INTERET DE LA DISTINCTION ENTRE TMI ALK POSITIVES ET TMI ALK NEGATIVES	40
4.1.1	TMI ALK-positives	41
4.1.2	TMI ALK-négatives	42
4.2	LA RECHERCHE D'ANOMALIES GENETIQUES COMME AIDE DIAGNOSTIQUE ET A LA PRISE EN CHARGE DANS LE CADRE DES TMI	43
4.3	TRAITEMENTS	44
4.3.1	Exérèse des TMI à localisation buccale	45
4.3.2	Résultat d'analyse anatomopathologique	45
4.3.3	Les inhibiteurs des tyrosines kinases	45
4.3.4	Bilan d'extension	46
4.3.5	Surveillance	47
4.4	LA MALADIE OU SA RECIDIVE PEUT-ELLE ETRE PREVENUE ?	47

4.5 NECESSITE D'UNE REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)	48
4.5.1 Définition d'une RCP	48
4.5.2 Comment mettre en place une RCP	48
4.5.3 Comment se déroule une RCP	48
4.5.4 Les TMI nécessitent-elles une RCP ?	49

Introduction

La région de la tête et du cou peut être le siège de différents types de tumeurs, parmi lesquelles nous retrouvons les tumeurs mésoenchymateuses, représentées majoritairement par les tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques.

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) font partie des tumeurs myofibroblastiques. Selon la nouvelle classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), les TMI sont considérées comme des tumeurs de potentiel biologique intermédiaire.

Leur fréquence est rare, mais ce groupe lésionnel présente un diagnostic difficile. Cliniquement, leur aspect est similaire aux autres tumeurs des tissus mous ; des confusions de nomenclature ainsi que l'inexistence de marqueur biologique spécifique compliquent le diagnostic histologique, et leur prise en charge est complexifiée par l'absence de consensus thérapeutique, notamment lorsqu'elles sont localisées dans la sphère orale. Entre autres, il est bien souvent complexe de prévoir leur évolution et d'établir un traitement adapté en raison d'un manque de connaissance de ces tumeurs par les cliniciens.

Dans cette thèse, nous détaillerons un cas clinique de TMI linguale afin d'illustrer les difficultés cliniques, anatomopathologiques et de prises en charge auxquelles seront confrontés les praticiens face à ces lésions. Une revue systématique de littérature recensant les différents cas de TMI linguale nous permettra de mieux comprendre les caractéristiques de ces tumeurs. En effet, leur nature bénigne ou maligne constitue un vrai sujet de controverse.

Le plus souvent résolutive par une exérèse chirurgicale complète, le rôle de l'anatomopathologiste est primordial dans la caractérisation précise de ces tumeurs afin d'éviter tout traitement chirurgical agressif potentiellement mutilant ou radiothérapie inadaptée(1).

1 : Cas clinique : tumeur linguale chez une enfant de treize ans

1.1 Cas clinique

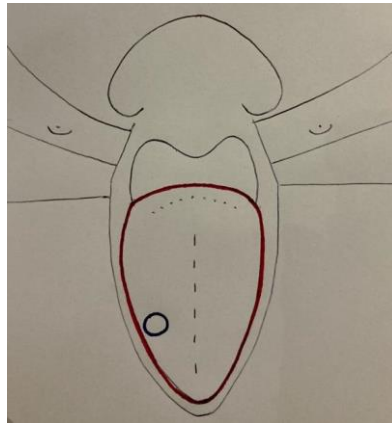
Une patiente de treize ans consulte en dermatologie buccale au service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital Charles Foix, accompagnée de sa maman, en juillet 2020. Elle se plaint d'une tuméfaction sur la face dorsale de la langue. La patiente est en bonne santé générale, ne prend pas de traitements au long cours. Aucun signe d'altération de la santé générale n'a été observé (ni fièvre, ni asthénie, ni perte d'appétit ou de poids). Elle ne présente pas de signe fonctionnel de type douleur, paresthésie, brûlure ou dysgueusie. Elle rapporte de légers picotements au contact de certains aliments acides (de type tomates cerises ou de l'ananas). La lésion est apparue un mois avant la consultation et n'a pas régressé en taille depuis. Sa maman nous rapporte un tic de morsure. Nous ignorons si ce tic est à l'origine de cette tuméfaction ou un facteur d'entretien.

1.1.1 Examen clinique

Concernant l'examen exobuccal, on ne retrouve aucune adénopathie dans la région cervico-faciale. On n'observe pas de trismus, ni tuméfaction, ni fistule, et l'aspect cutané est normal.

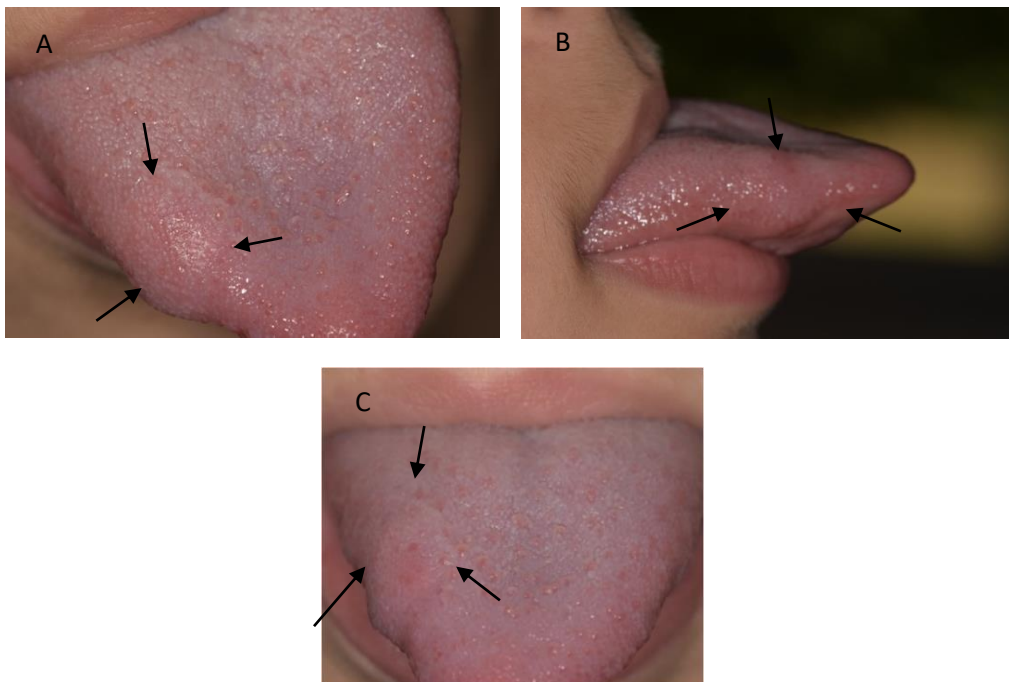
L'examen endobuccal montre à l'inspection un nodule unitaire situé entre la face dorsale de la langue et le bord latéral droit au niveau du tiers antérieur (cf. figure 1 et 2). La lésion est en relief et légèrement érythémateuse, bien délimitée et homogène en surface. La patiente ne ressent aucune douleur à la palpation. Ce nodule mesure environ 1 cm de diamètre.

Figure 1 : Schéma localisant la lésion sur la face dorsale de la langue



Source : Auteur, 2021.

Figure 2 : Photographies intra-buccales d'une tuméfaction linguale. A : vue de trois quarts, B : vue de profil et C : vue de face

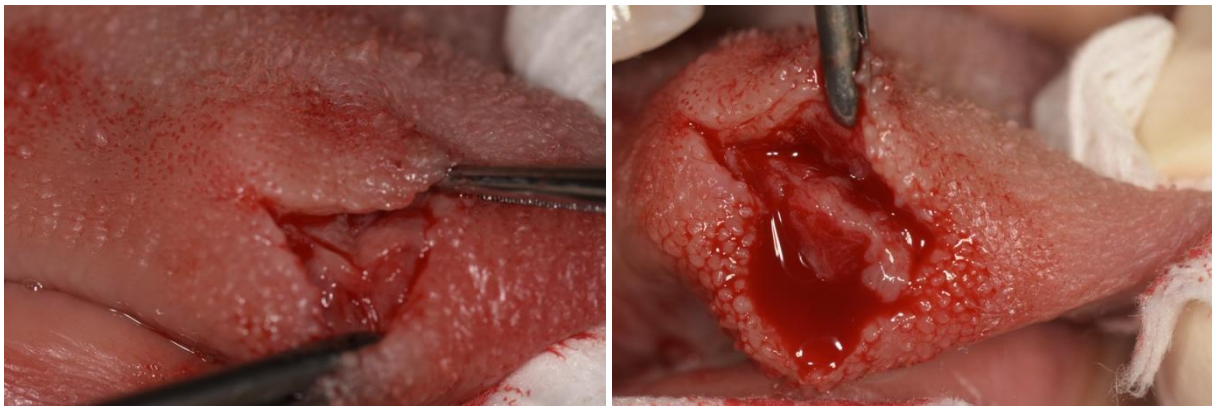


Source : Dr Taïhi, 2020.

1.1.1.1 Chirurgie d'exérèse

Compte tenu du tableau clinique évoquant un kyste ou une tumeur bénigne, la décision d'exérèse chirurgicale a été prise. L'intervention a été réalisée le 23 juillet 2020 et la pièce d'exérèse envoyée pour analyse anatomopathologique (cf. figures 3 et 4). Lors de l'exérèse, le chirurgien (Dr. Taihi) décrit une tumeur très adhérente aux tissus.

Figure 3 : Photographies de la tumeur pendant la chirurgie d'exérèse. A : incision au sommet du nodule, B : pendant dissection



Source : Dr Taihi, 2020.

Figure 4 : Photographie de la tumeur après exérèse



Source : Dr Taihi, 2020.

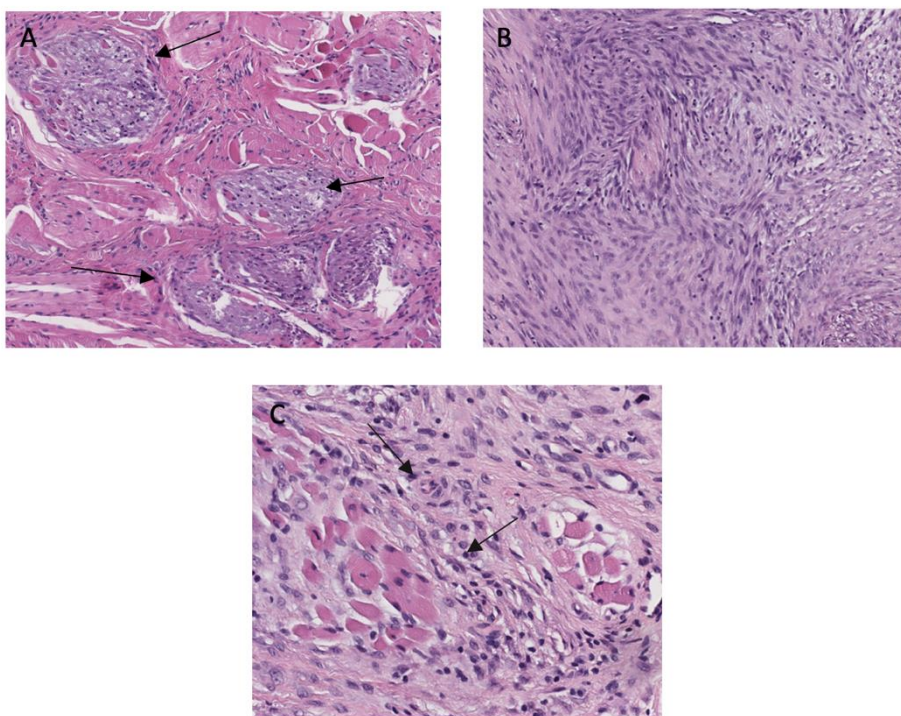
1.2 Histologie de la lésion

1.2.1 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique réalisé le 24 août 2020 (Dr. Le Pelletier) décrit une prolifération tumorale mal délimitée, multinodulaire sur plusieurs fragments au sein du chorion. Cette prolifération

s'organise en vagues nodulaires (cf. figure 5A), des zones de cellularité différentes sont observées, le fond est par endroits œdémateux avec une cellularité plutôt faible et à d'autres fibreux et un peu plus cellulaire. Les cellules de la prolifération sont **fusiformes** (cf. figure 5B), de taille moyenne avec un cytoplasme éosinophile pâle ou amphophile et une chromatine fine avec un ou deux petits nucléoles centraux (cf. figure 5C). On note également un piqueté lymphocytaire et quelques rares cellules géantes multi nucléées. La prolifération infiltre le **muscle strié lingual** en périphérie. Quelques fibres musculaires squelettiques atrophiques sont observées. On n'observe pas de mitose évidente au sein de la lésion. Les cellules d'aspect myofibroblastique ont parfois un aspect pseudo-ganglionnaire.

Figure 5 : A : TMI (HEx120) : prolifération plurinodulaire mal limitée ; B : TMI (HEx120) : cellules de prolifération fusiformes ; C : TMI (HEx250), peu inflammatoire, petits noyaux ronds et sombres des lymphocytes.



Source : Dr Le Pelletier, 2020.

1.2.2 Étude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique réalisée montre que la prolifération est négative avec les marqueurs anti-AE1/AE3, anti-EMA, anti-PS100, anti-Desmine, anti-CD34 et anti-Caldesmon (2). Elle révèle en revanche un marquage positif pour l'actine muscle lisse (AML) (cf. figure 6A).

Chaque marqueur révèle un tissu histologique bien défini :

- AE1/AE3 est un marqueur des cellules épithéliales (pan-cytokératine),
- EMA est un marqueur des cellules épithéliales et des plasmocytes,
- PS-100 est un marqueur nerveux et mélanique,
- La desmine est un marqueur du muscle lisse, tout comme la caldesmone, et l'AML,
- Enfin CD34 est un marqueur vasculaire (3).

L'immunohistochimie anti-ALK (kinase du lymphome anaplasique) montre un marquage cytoplasmique diffus de la prolifération tumorale.

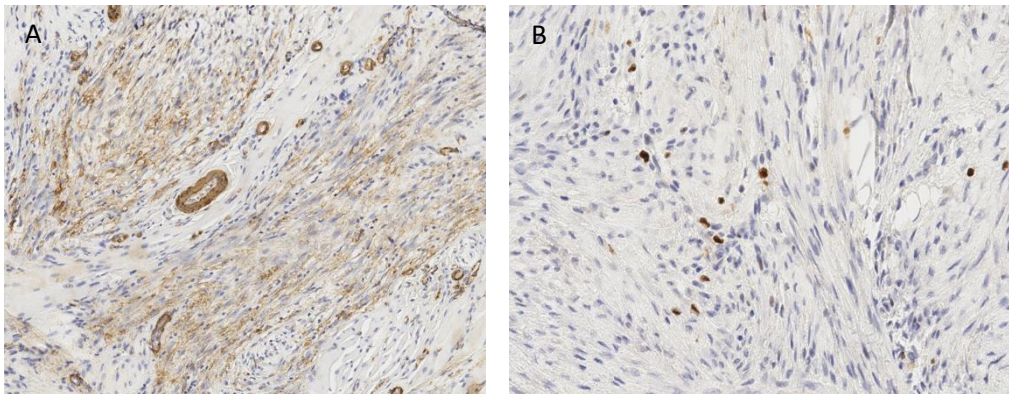
La recherche d'un réarrangement du **gène ALK** par Hybridation in situ avec révélation fluorescente (FISH) confirme la présence d'un **réarrangement**. La recherche de réarrangement du gène USP6 est négative (2) .

Face à cette prolifération myofibroblastique et la présence d'un réarrangement du gène ALK, le diagnostic positif est celui d'une **TMI**.

L'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire, exprimé très faiblement (5 %) il permet d'écarter un diagnostic malin (cf. figure 6B).

Figure 6 : A Coupe histologique d'une TMI (HE ×120) : marquage positive pour l'AML ;

B Coupe histologique (HE ×210) : marqueur Ki-67, index de prolifération faible (5 %)



Source : Dr Le Pelletier, 2020.

1.3 Définition de la TMI

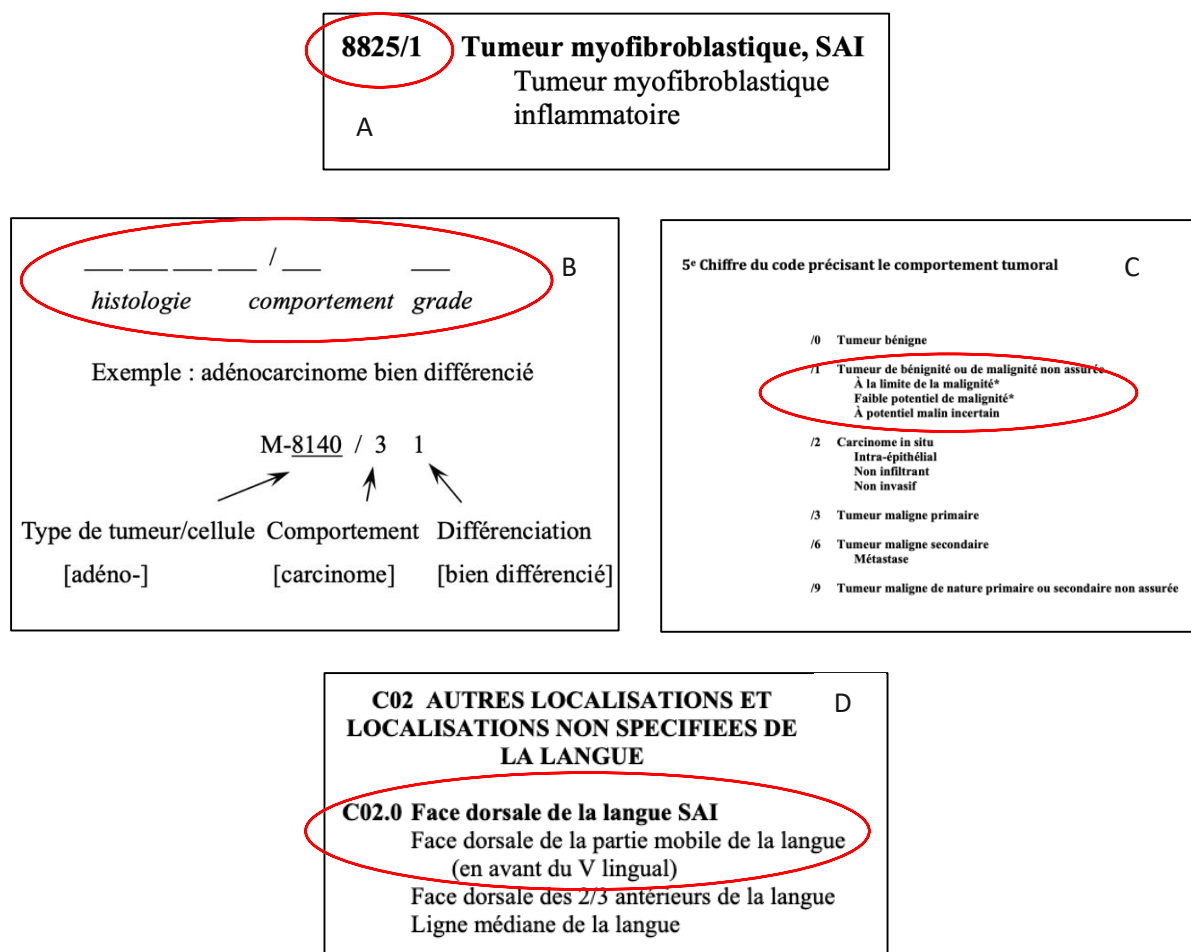
1.3.1 Généralités

1.3.1.1 Définitions de l'OMS

Dans la classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie troisième édition (CIM-O-3), les TMI appartiennent au chapitre 881-883 des tumeurs myofibromateuses. Elles sont classées parmi les néoplasies intermédiaires. Les TMI sont codifiées 8825/1 (cf. figure 7A). Le numéro 1 renseigne le

comportement de cette tumeur, à savoir « indéterminé » (soit bénin ou malin comme nous le montrent les figures 7B et 7C). Enfin, la CIM-O-3 attribue un code en fonction des localisations, le cas décrit précédemment étant localisé sur la face dorsale de la langue, le code correspondant est C02.0 (cf. figure 7D).

Figure 7 : A Code 8825/1 associé aux tumeurs myofibroblastique inflammatoire dans la CIM-O-3 ; B Structure du code morphologique de la CIM-O-3 ; C Chiffre du code précisant le comportement tumoral dans la CIM-O-3 ; D : Code indiquant la localisation tumorale dans la CIM-O-3



Source : Organisation mondiale de la santé, *Classification internationale des maladies pour l'oncologie*, 2008.

La classification de la TMI en tant que véritable néoplasie ou « pseudo-tumeur » fut un débat prédominant par le passé. Le terme de pseudotumeur inflammatoire a été utilisé pour décrire un large éventail de lésions. Au cours des deux dernières décennies, le terme « TMI » est apparu comme une entité distincte présentant des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires caractéristiques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a cependant décidé de l'apprécier comme une **atteinte néoplasique à potentiel biologique intermédiaire** au vu du risque de récurrence et du potentiel métastatique. Le taux de récurrence varie selon les sites anatomiques, de moins de 2 % pour les lésions pulmonaires jusqu'à 25 % pour les lésions extra-pulmonaires (4).

1.3.1.2 Épidémiologie

Les TMI ont été décrites pour la première fois en 1905 par Birch-Hirschfield. En 1954, Umiker leur attribue la dénomination de « pseudotumeur inflammatoire » en raison de leur aspect inflammatoire et nodulaire (5). Cette tumeur, aux caractéristiques histologiques trompeuses connaît de très nombreuses dénominations (voir partie 2. 2 : Confusion de nomenclature). Du fait de ces multiples dénominations différentes, les données épidémiologiques sont rares et de faible qualité.

La TMI se rencontre surtout dans les trois premières décennies de la vie avec un sex-ratio de 1.

Les TMI à localisation buccale sont rares et les cas décrits dans la littérature semblent montrer un pronostic plus favorable contrairement aux autres localisations. En effet, à ce jour, aucune TMI à localisation linguale n'a présenté de récurrence, de transformation maligne, de métastases ou entraîné de décès (voir partie 3 : Revue de littérature).

1.3.1.3 Étiologie

Leur étiologie est à ce jour inconnue, de nombreuses observations ont mis en évidence la présence de germes au sein de la tumeur suggérant un processus infectieux initial suivi d'une réponse inflammatoire inappropriée.

Les agents microbiens potentiellement retrouvés sont variés, on peut citer : mycobactéries atypiques, *Corynebactérie*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Eikenella corrodens*, *Coxiella burnetti*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* et *Bacillus* ; l'Ebstein-Barr virus (EBV), l'Herpès virus humain 8, le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus Varicelle Zona et l'Herpès Simplex virus (HSV); l'actinomycètes, la nocardia, la schistosomia et l'aspergillus. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les mycobactéries atypiques, les corynébactéries et les virus EBV et HSV.

Cependant, face à l'hétérogénéité des résultats de ces études, les analyses en biologie moléculaire ne renforcent pas cette hypothèse (5).

Des modifications génétiques sont couramment retrouvées au sein des TMI suggérant une origine plutôt néoplasique. Cette hypothèse est renforcée par l'existence de TMI récidivantes et /ou métastatiques. Néanmoins, la régression complète de la lésion dans certains cas traités par corticothérapie évoquerait une origine également inflammatoire.

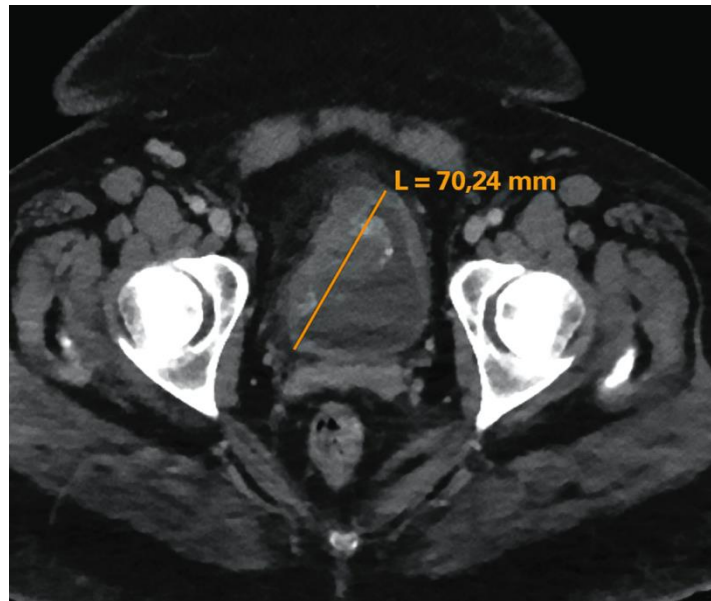
Dans le cas clinique décrit dans cette thèse, la maman rapporte un tic de morsure. L'origine traumatique n'étant pas évoquée dans la littérature, le phénomène de morsure a peut-être fait suite à l'apparition de la lésion.

1.3.2 Caractéristiques cliniques des TMI

Dans la littérature, des symptômes spécifiques sont décrits selon la région d'atteinte, et des symptômes spécifiques à chaque région peuvent être rapportés. Par exemple, dans les localisations extra-orales, la TMI pulmonaire peut être associée à des douleurs thoraciques et à une dyspnée, mais peut également rester asymptomatique. Les TMI abdominales sont susceptibles de provoquer une obstruction gastro-intestinale. Dans 15 à 30 % des cas, des signes cliniques généraux apparaissent avec de la fièvre, un retard de croissance, un malaise, et/ou une perte de poids.

Concernant l'aspect clinique décrit dans les différentes publications, il se traduit souvent par une induration indolore, avec une base pédiculée ou polyploïde, blanche-jaunâtre, de consistance ferme ou gélatineuse, mesurant rarement plus de 3 cm de diamètre. Les TMI sont souvent non encapsulées, avec des contours polycycliques, comme dans le cas clinique décrit dans notre travail, avec la présence parfois d'une nécrose centrale. Des plages hémorragiques et/ou des calcifications sont possibles. Au niveau du bilan biologique, un syndrome inflammatoire avec anémie, thrombocytose (6), hyperglobulinémie polyclonale et vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée peuvent être retrouvés. Il a été rapporté que, lorsque la masse est excisée, ces signes disparaissent, et leur réapparition annonce une récurrence. Les études par imagerie (imagerie par résonance magnétique (IRM), tomodensitométrie (TDM) ou échographie) révèlent dans les cas rapportés, une masse solide lobulée qui peut être inhomogène (cf. figure 8). Des calcifications sont parfois détectables. Dans notre cas clinique, la patiente ne présentait aucun signe d'altération de l'état général, aucun symptôme spécifique et de ce fait, aucun examen complémentaire biologique ou par imagerie n'a été réalisé.

Figure 8 : TDM en coupe axiale d'une TMI vésicale



Source : Jomaa et al., « Tumeur myofibroblastique inflammatoire de la vessie », 2011.

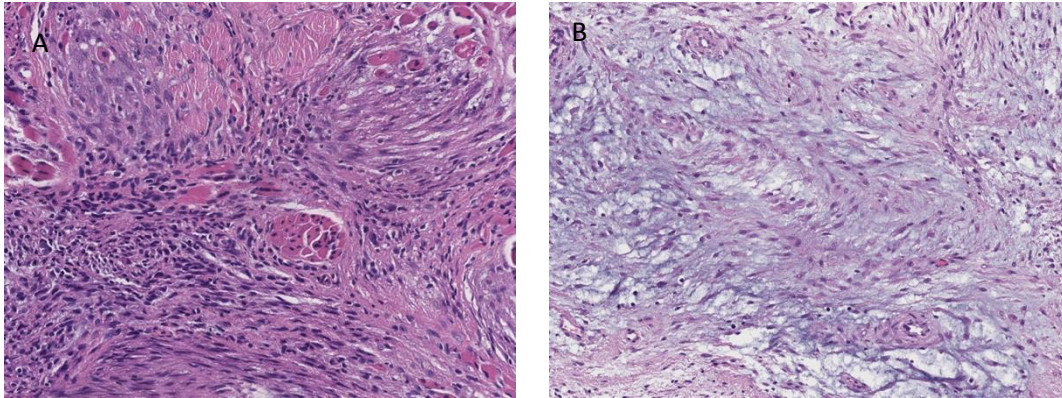
1.3.3 Définition histologique

Dans la classification des tumeurs des tissus mous établie par l'OMS, la TMI est décrite comme : « une lésion distincte composée de **cellules myofibroblastiques fusiformes** associées à un **infiltrat inflammatoire** composé de plasmocytes, lymphocytes et éosinophiles » (7).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules fusiformes (cf. figure 9A) à cytoplasme éosinophile correspondant à des myofibroblastes. Les noyaux peuvent être de grande taille, parfois atypiques, et comportent un nucléole proéminent. Un infiltrat inflammatoire composé principalement de plasmocytes, lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles est retrouvé dans les cas typiques. Le stroma est parfois lâche (cf. figure 9B), œdémateux ou myxoïde et peut compter un nombre important

de vaisseaux sanguins (8). L'activité mitotique est variable. Elle est souvent peu élevée comme nous pouvons le voir sur la figure 6B correspondant au cas clinique décrit.

Figure 9 A : Coupe histologique de la TMI linguale décrite dans le cas clinique (H&E × 180) prolifération de cellules fusiformes. B : Coupe histologique de la TMI linguale décrite dans le cas clinique (H&E × 120) : stroma lâche et faible densité cellulaire.



Source : Dr Le Pelletier, 2020.

1.3.4 Définition immunohistochimique

1.3.4.1 Le principe de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie consiste à détecter dans les tissus ou les cellules, le site de la liaison d'un anticorps spécifique avec la protéine contre laquelle il est dirigé. Elle permet donc de mettre en évidence certaines protéines au sein des coupes étudiées (principe de l'immunohistochimie détaillé en annexe).

1.3.4.2 Caractéristiques immunohistochimiques de la TMI

Sur le plan immunohistochimique, la TMI exprime de façon courante la vimentine (95 à 100 % des cas), la desmine (5 à 80 % des cas), l'AML (48 à 100 %), la kératine (10 à 89 %), et l'ALK (35 à 60 % des cas)(4). Le cas clinique décrit précédemment révèle un marquage positif pour l'AML et pour ALK (cf. figure 6 A et B).

Le marquage de ces cellules par l'anticorps anti-ALK1 est en accord avec la présence d'un remaniement du **gène ALK**. Des études récentes de génétique moléculaire ont révélé une aberration chromosomique touchant le bras court du **chromosome 2** au niveau de la région p21–p23. Il s'agit d'un réarrangement du gène codant l'ALK. Plusieurs translocations ont été mises en évidence par la technique de FISH, la plus fréquente étant la t (1 ;2) (q25 ; p23).

ALK est un récepteur à tyrosine kinase et un membre de la superfamille des récepteurs du facteur de croissance de l'insuline, il n'est exprimé que dans le tissu neural dans des conditions normales. Les anomalies clonales d'ALK sont typiquement associées au lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL), qui présente une autre translocation caractéristique t (2 ;5) (p23 ; q35) dans environ 40 % des cas (9).

Environ 50 % des TMI présentent également des réarrangements d'ALK mis en évidence par la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH). Cette technique de biologie moléculaire permet de repérer la présence d'anomalie chromosomique en utilisant des sondes marquées grâce à un marqueur fluorescent (principe détaillé en annexe).

Grâce à cette méthode, plusieurs réarrangements d'ALK ont été identifiés, notamment TPM3 à 1p23, TPM4 à 19p13, ATIC à 2q35, CLTC à 17q23, CARS à 11p1, RANBP2 à 2q13 et SEC31L1 à 4q21 (10)(11)(12).

Les réarrangements impliquant le locus ALK orientent pour une origine néoplasique, plutôt qu'inflammatoire ou réactionnelle des TMI et leur distinction avec d'autres "pseudotumeurs inflammatoires".

2 : Diagnostics différentiels des TMI

2.1 Hypothèses diagnostiques

Lors de l'examen approfondi de la tumeur décrite dans notre cas clinique, les hypothèses diagnostiques à l'issue de l'examen clinique étaient celle d'un kyste ou pseudo-kyste comme le mucoécèle, ou celle d'une tumeur mésoenchymateuse bénigne comme le fibrome, ou le lipome. Il est donc intéressant de savoir différencier ces trois types de tumeurs.


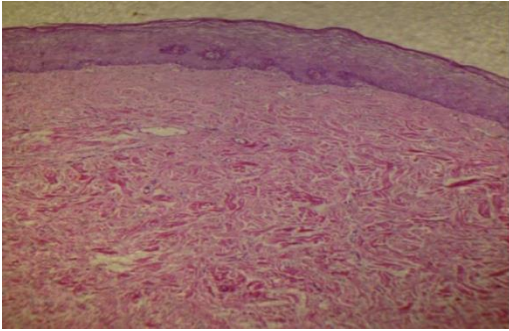
Nous nous limiterons aux tumeurs dérivantes des **tissus mésoenchymateux** les plus fréquentes, et ne décrirons pas celles qui concernent les tissus osseux. Nous n'évoquerons ni les nodules d'origines infectieuses (dus à la syphilis ou au virus de l'immunodéficience humaine), ni les nodules symptômes de pathologies générales (comme dans le cas des lymphomes), ni les tumeurs des glandes salivaires accessoires. De même, nous nous limiterons par la suite aux TMI orales.

2.1.1 Fibrome

Le « fibrome vrai » est difficile à différencier cliniquement d'une pseudo-tumeur réactionnelle comme le nodule d'hyperplasie fibro-épithéliale (diapneusie) mais se distingue par sa localisation. En effet, le fibrome est souvent retrouvé dans des zones où la muqueuse est adhérente à l'os, comme le palais et le triangle rétro molaire. Il peut également être retrouvé sur la muqueuse linguale (cf. figure 10). L'étiologie du fibrome est inconnue(13).

2.1.1.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 1 : Définitions clinique et histologique du fibrome et éléments de différenciation avec les TMI

	Description clinique et comparaison avec une TMI	Description histologique et comparaison avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule asymptomatique, à base sessile, le plus souvent bien délimité - Ferme - Excède rarement 2cm de diamètre - Recouvert d'une muqueuse saine, pouvant être discrètement kératinisée ou ulcérée • Cliniquement similaire aux TMI 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de fibres de collagènes denses, groupées en faisceaux, orientées dans tous les sens - Recouvert d'un épithélium normal - Il n'existe peu ou pas d'inflammation (contrairement aux TMI)
Photographies	<p>Figure 10 : Fibrome lingual</p>  <p>Source : Benslama, « Nodules de la muqueuse buccale », 2020</p>	<p>Figure 11 : Fibrome de la muqueuse buccale (H&E x 100) : faisceaux denses de fibres de collagène, fibroblastes et de fibrocytes et peu de cellules inflammatoires</p>  <p>Source : Elrahawy, Nagy, El-Swilem, « Fibroma of Buccal Mucosa: Case Report and Literature Review", 2017</p>


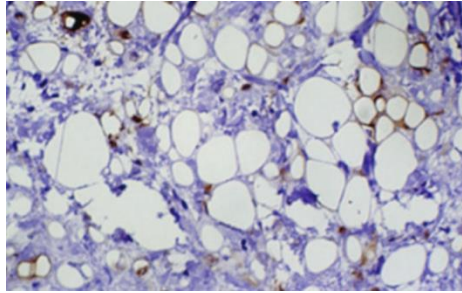
Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.1.2 Lipome

Le lipome est une tumeur bénigne du tissu adipeux, d'évolution lente. Son étiologie est inconnue. Il peut siéger sur les joues, les lèvres, le plancher buccal ou les bords latéraux de la langue.

2.1.2.1 définitions clinique et histologique

Tableau 2 : Définitions clinique et histologique du lipome et éléments de différenciation avec les TMI

	Description clinique et comparaison avec une TMI	Description histologique et comparaison avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule asymptomatique, sessile ou pédiculé, bien délimité - Contours lisses et réguliers (contrairement aux TMI) - Souvent inférieur à 3cm de diamètre - Unique ou multiple - Couleur variable selon la profondeur : jaunâtre quand superficiel 	<ul style="list-style-type: none"> - Lobules de tissu adipeux mature séparés par de fins tractus conjonctivo-vasculaires - Délimitée par une pseudo capsule conjonctive. • Description histologique du lipome très spécifique
Photographies	<p>Figure 12 : Lipome labial</p>  <p>Source : Benslama, « Nodules de la muqueuse buccale », 2020.</p>	<p>Figure 13 : Adipocytes bien différenciés et cellules fusiformes disposés dans un tissu conjonctif fibreux (H&E x 400)</p>  <p>Source: Linares et al., « Oral medicine and pathology », 2019.</p>


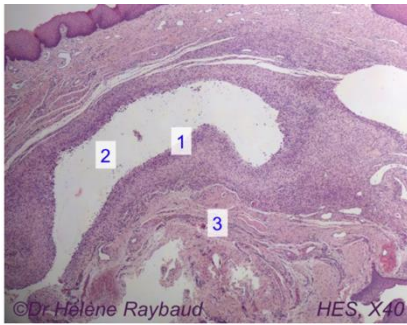
Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.1.3 Mucocèle

Le mucocèle est également appelé kyste mucoïde ou pseudo-kyste salivaire. L'étiologie peut être traumatique ou par obstruction du canal excréteur des glandes salivaires accessoires par un calcul salivaire entraînant la formation d'un mucocèle par rétention (apparaît davantage chez le sujet âgé). Dans 80 à 90 % des cas, il est d'origine traumatique et touche préférentiellement le sujet jeune, il apparaît suite à une morsure accidentelle ou un tic de morsure provoquant une rupture partielle ou complète du canal excréteur, entraînant la fuite de salive dans le tissu conjonctif, il se forme alors un mucocèle par extravasation(14). Le mucocèle est le plus souvent localisé sur la lèvre inférieure, et plus rarement sur la muqueuse buccale, la langue, le plancher et le voile du palais.

2.1.3.1 définitions clinique et histologique

Tableau 3 : Définitions clinique et histologique du mucocèle et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule unitaire, indolore, sessile, bien limité - Fluctuant, consistance molle - Translucide (contrairement aux TMI) - Croissance rapide puis se vide lentement et régulièrement, laissant écouler un liquide visqueux (contrairement aux TMI) - Quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre - Couleur rosée à bleuâtre selon la profondeur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le mucocèle par extravasation est constitué d'un granulome inflammatoire (cf. 1, figure 15) entourant une cavité contenant du mucus (cf. 2, figure 15) au sein du chorion (cf. 3, figure 15) - Le mucocèle par rétention comprend une cavité kystique contenant du mucus +/- des microlithes <p>Description histologique du mucocèle très spécifique</p>
Photographies	<p>Figure 14 : Photographie intra-buccale d'un mucocèle</p>  <p>Source : Essaket, Hakkou, Chbicheb, « Nodules de la muqueuse buccale », 2020</p>	<p>Figure 15 : Coupe histologique d'un mucocèle par extravasation (H&E x 40)</p>  <p>Source : Raybaud, Voha, Delabarre, « Mucocèle – Dermatologie Buccale ».</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.2 Confusion de nomenclature

Des confusions de nomenclature ont complexifié l'établissement de procédures thérapeutiques standardisées pour la TMI. En effet, dans la littérature, la TMI a pu être confondue avec la pseudo tumeur inflammatoire, le granulome plasmocytaire, le granulome cellulaire plasmatique, le xanthome,

le xanthogranulome, le pseudosarcome inflammatoire, la pseudotumeur xanthomateuse, la prolifération myohistocytaire inflammatoire, l'histiocytome, la prolifération inflammatoire myofibroblastique, le granulome cellulaire mastoïdien, la prolifération inflammatoire myofibroblastique ou myofibrohistiocytique, la tumeur fibromyxoïde pseudosarcomateuse inflammatoire, la fasciite nodulaire et la tumeur myofibroblastique pseudosarcomateuse (15)(1). On se doit donc de rappeler les caractéristiques histologiques de ces différentes tumeurs afin de savoir les différencier pour ne pas les confondre avec les TMI.

2.2.1 La Pseudotumeur inflammatoire

Le terme pseudotumeur est un terme générique caractérisant une masse ou grosseur non due à une tumeur (prolifération excessive de cellules, bénignes ou malignes) mais à un amas de cellules qui se sont réunies au même endroit ou à une malformation d'un organe.

La pseudotumeur inflammatoire est donc un amas de cellules inflammatoires (16). Elle est définie dans le dictionnaire de l'académie de médecine comme « un ensemble disparate réunissant des formations d'allure macroscopique tumorale et qui sont la conséquence d'un processus inflammatoire chronique hyperplasique » (17).

2.2.2 Le Granulome plasmocytaire

Le granulome plasmocytaire est généralement décrit dans le poumon. Il s'agit d'une lésion tumorale bénigne et souvent unique. Le diagnostic positif est uniquement anatomopathologique(18).

2.2.2.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 4 : Définitions clinique et histologique du granulome plasmocytaire et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Description	<ul style="list-style-type: none">- Nodule, bien circonscrit- Consistance plutôt ferme	<ul style="list-style-type: none">- Infiltrat inflammatoire chronique- Majoritairement constitué de plasmocytes.

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.2.2.2 Traitement

Dans un but diagnostique et thérapeutique, le traitement est la résection chirurgicale.


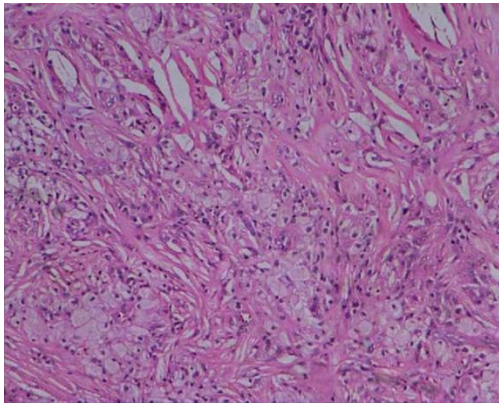
2.2.3 Le Xanthome verruciforme

Le xanthome est une tumeur bénigne qui se forme suite à l'infiltration cutanée par des macrophages spumeux, remplis de gouttelettes lipidiques.

L'étiologie est encore incertaine, mais le xanthome verruciforme semble être d'origine inflammatoire (19). Le xanthome est assez rarement observé dans la cavité buccale mais peut se retrouver dans le rebord alvéolaire, la muqueuse gingivale, et plus rarement, le palais, la langue et les lèvres. Contrairement aux xanthomes cutanés, les xanthomes oraux ne sont pas associés à une hyperlipidémie ou à une maladie sous-jacente.

2.2.3.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 5 : Définitions clinique et histologique du xanthome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Nodulaire, verruqueux ou papillaire - Couleur rose - Mesurent souvent que quelques millimètres. (Exceptionnellement un centimètre ou plus) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération papillaire ou verruqueuse de l'épithélium pavimenteux - Crêtes de rete allongées - Présence d'agrégats de cellules de xanthome spumeuses bien définies dans les papilles de tissu conjonctif
Photographies	<p>Figure 16 : Photographie d'un xanthome verruqueux lingual</p>  <p>Source: Belknap et al., « Oral verruciform xanthoma : a series of 212 cases and review of the literature », 2020.</p>	<p>Figure 17 : Histologie d'un xanthome, montrant des cellules avec de larges plages d'inclusions lipidiques, (H&E x 10)</p>  <p>Source : Kumar et al., « Acute myocardial infarction in an 18 year old South Indian girl with familial hypercholesterolemia : a case report », 2008.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.2.3.2 Traitement


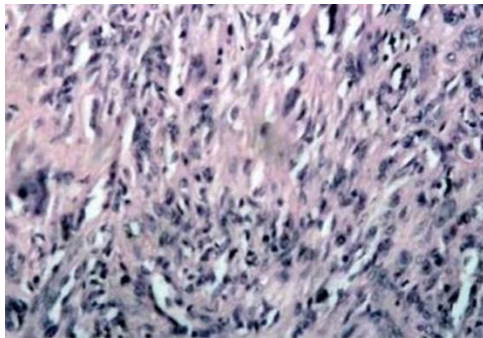
Le traitement du xanthome verruciforme est l'exérèse et le pronostic est excellent.

2.2.4 Histiocytome

Il s'agit d'avantage d'une lésion réactionnelle localisée qu'une néoplasie vraie. L'histiocytome se développe rarement dans la cavité buccale mais peut être retrouvé sur la muqueuse jugale, la langue, la lèvre inférieure ou les gencives(20).

2.2.4.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 6 : Définitions clinique et histologique de l'histiocytome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur indolore - Ferme - Recouverte d'un épithélium normal pouvant s'ulcérer - Sa taille varie entre 0,5 et 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'histiocytes (cellules au cytoplasme finement éosinophile, au noyau arrondi (figure 19) ou réniforme) - Fibroblastes produisant de fibres réticulées - Rares mitoses - IHC positive pour la vimentine, le CD38, et négative pour la protéine S-100.
Photographies	<p>Figure 18 : Photographie au cours de l'exérèse d'un histiocytome bénin</p>  <p>Source : Menditti et al., « Oral benign fibrous histiocytoma : two case reports », 2009</p>	<p>Figure 19 : Coupe histologie d'un histiocytome (H&E x 20)</p>  <p>Source : Menditti et al., « Oral benign fibrous histiocytoma : two case reports », 2009.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.2.4.2 Traitement

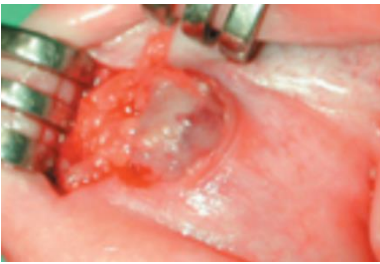
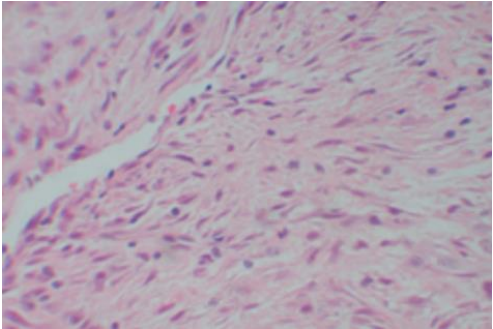
Le Traitement recommandé pour cette tumeur est l'exérèse chirurgicale.

2.2.5 Fasciite nodulaire

La fasciite nodulaire est une lésion probablement de nature réactionnelle. Elle peut être observée sur la muqueuse buccale : principalement sur la joue mais parfois sur la langue, la lèvre ou la plancher buccal (22).

2.2.5.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 7 : Définitions clinique et histologique de la fasciite nodulaire et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule pouvant être douloureux - Apparition soudaine et accroissement rapide - Sa taille peut atteindre 5cm. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de faisceaux de cellules fusiformes - Fond fibreux ou myxoïde, bien vascularisé - Présence de cellules inflammatoires (figure 18) - IHC positive pour l'AML et la vimentine, négative pour la desmine et la protéine S100 - Réarrangement du gène USP6 (contrairement aux TMI)(13)
Photographies	<p>Figure 20 : Fasciite nodulaire de la muqueuse labiale</p>  <p>Source : Haddad et al., « fasciite nodulaire de la cavité buccale », 2001.12/06/2024 15:35:00</p>	<p>Figure 21 : Coupe histologique d'une fasciite nodulaire ((H&Ex400)</p>  <p>Source : Haddad et al., « fasciite nodulaire de la cavité buccale », 2001.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.2.5.2 Traitement

Le traitement est l'exérèse chirurgicale. Après exérèse, les récurrences sont extrêmement rares (même en cas d'exérèse incomplète car le résidu tumoral peut régresser spontanément).

En cas de diagnostic histologique sur biopsie, l'abstention est possible sous surveillance.

2.3 Diagnostics différentiels malins

Cliniquement cinq diagnostics différentiels doivent impérativement être écartés.

- Le *léiomyosarcome*,
- Le *rhabdomyosarcome embryonnaire*,
- Le *fibrosarcome*,

- *Le Sarcome myofibroblastique,*

- *Et le liposarcome.*

Ces tumeurs, contrairement à la TMI, n'expriment pas l'ALK.

2.3.1 Rhabdomyosarcome


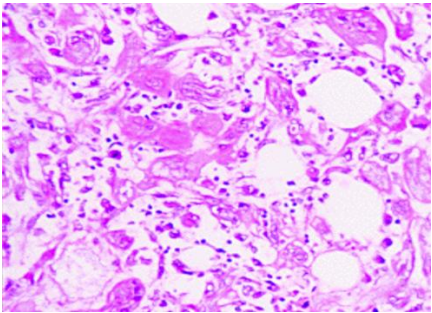
Le rhabdomyosarcome est une tumeur maligne du muscle strié. Il s'agit du sarcome le plus fréquent chez l'enfant. Il survient généralement avant l'âge de 10 ans mais peut également être retrouvé chez l'adulte jeune. Dans la cavité buccale, ses localisations sont principalement la langue, le palais mou, l'amygdale, la gencive, la joue et le plancher buccal.

L'examen histologique permet de distinguer quatre types :

- Le rhabdomyosarcome embryonnaire : le plus fréquent et peut cliniquement être confondu avec la TMI.
- Le rhabdomyosarcome botryoïde, est une variation du rhabdomyosarcome embryonnaire.
- Le rhabdomyosarcome alvéolaire.
- Le rhabdomyosarcome pléomorphe, le plus rare, il s'agit d'une forme de l'adulte moyen (cf. figure 22).

2.3.1.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 8 : Définitions clinique et histologique du rhabdomyosarcome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Masse indolore ou peu douloureuse - Croissance rapide - Signes fonctionnels dépendant de sa localisation - Ensemble de formations polyploïdes gélatiniformes ressemblant à une grappe de raisin (forme botryoïde)(13) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Le rhabdomyosarcome embryonnaire</u> : se différencie de la TMI par une cellularité élevée, un nombre important de mitoses atypiques, et positif pour la myogénine et le myo-D1. - <u>Le rhabdomyosarcome botryoïde</u> : prolifération de petites cellules indifférenciées rondes ou étoilées. - <u>Le rhabdomyosarcome alvéolaire</u> : espaces séparés par des cloisons fibreuses, contenant de petits amas de cellules hyperchromatiques indifférenciées. - <u>Le rhabdomyosarcome pléomorphe</u> : constitué de cellules fusiformes et de rhabdomyoblastes à cytoplasme éosinophile, parfois fibrillaire.
Photographies	<p>Figure 22 : Rhabdomyosarcome lingual chez une enfant de 8 ans</p>  <p>Source : Oudrhiri et al., « Rhabdomyosarcoma of the Tongue », 2019.</p>	<p>Figure 23 : Rhabdomyosarcome pléomorphe (HE x200)</p>  <p>Source : Mainguene et al., « Rhabdomyosarcome pléomorphe primitif du rein chez l'adulte : une tumeur rare », 2018.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.3.1.2 Traitement

Le traitement commun est l'exérèse chirurgicale associée à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie.


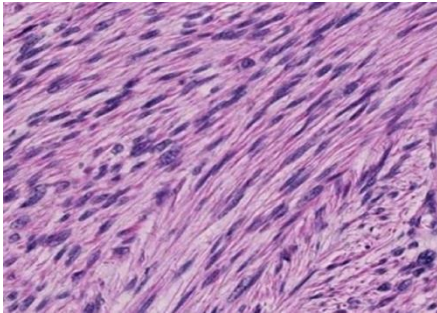
Le pronostic est généralement grave et dépend de la localisation, de la taille et du type de rhabdomyosarcome.

2.3.2 Léiomyosarcome

Le léiomyosarcome est une tumeur rare de la cavité buccale qui se développe à partir de cellules musculaires lisses des vaisseaux ou de cellules mésenchymateuses non différenciées. Il peut être retrouvé au niveau des os maxillaires, de la langue, du palais, de la gencive, de la joue, de la lèvre ou du plancher buccal. Il est rare chez l'enfant et concerne le sujet âgé ou d'âge moyen.

2.3.2.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 9 : Définitions clinique et histologique de le léiomyosarcome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Masse de quelques centimètres - Aspect non spécifique - Ferme à la palpation - Non mobile - Parfois douloureux - Croissance rapide - Peut s'ulcérer au cours de son évolution (cf. figure 21) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de cellules musculaires lisses plus ou moins différenciées au cytoplasme éosinophile et au noyau à extrémité tronquées (cf. figure 22) - Parfois, les cellules tumorales sont rondes ou épithélioïdes, rarement géantes, ressemblant à des ostéoclastes. - Atypies plus marquées et des mitoses plus nombreuses que les TMI - Exprime l'AML de façon plus intense et plus diffuse que les TMI
Photographies	<p>Figure 24 : Léiomyosarcome de la partie mobile de la langue</p>  <p>Source : Jahd, Barhmi, « Leiomysarcome de la langue : à propos d'un cas », 2014.</p>	<p>Figure 25 : Coupe histologique d'un léiomyosarcome, (H&E×20)</p>  <p>Source : Rharrassi, Boudhas, Albouzi, « Anatomie pathologique des sarcomes retro péritonéaux », 2016.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.3.2.2 Traitement


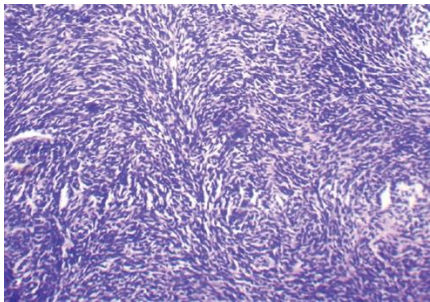
Le traitement est l'exérèse complète, souvent associée à une radiothérapie ou chimiothérapie (ou une association des deux). Bien que rare, la possibilité de métastases provenant d'autres organes doit être éliminée. Le pronostic est mauvais car les récurrences et métastases sont fréquentes.

2.3.3 Fibrosarcome

Le fibrosarcome est une tumeur maligne rare des fibroblastes. Dans la cavité buccale, il est retrouvé principalement au niveau des tissus mous puis osseux des maxillaires (cf. figure 26). Le diagnostic différentiel se pose avec les fibromatoses agressives (tumeurs desmoïdes).

2.3.3.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 10 : Définitions clinique et histologique du fibrosarcome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur mal limitée, peu mobile sur les plans profonds - Initialement recouverte d'une muqueuse normale pouvant s'ulcérer en cours de croissance - Tumeur invasive pouvant soulever l'os 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de fibroblastes disposés en faisceaux entrecroisés en chevrons ou en « arêtes de poisson » - Riche en atypies nucléaires et en mitoses (contrairement aux TMI) - Quantité variable de collagène
Photographies	<p>Figure 26 : Fibrosarcome maxillaire chez une patiente de 22 ans</p>  <p>Source: Shrivastava et al., « Fibrosarcoma of maxilla : a rare case report », 2016.</p>	<p>Figure 27 : Cellules fusiformes disposées en chevrons (H&E, x40)</p>  <p>Source: Gupta et al., « Infantile fibrosarcoma-like tumor driven by novel RBPMS-MET fusion consolidated with cabozantinib », 2020.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.3.3.2 Traitement

Le traitement recommandé est l'exérèse complète, si cela n'est pas possible, la radiothérapie sera utilisée. Les récurrences et métastases (pulmonaire et osseuse) sont fréquentes. Le taux de survie à 5 ans est de 25 à 30 %, le pronostic est donc mauvais(23).


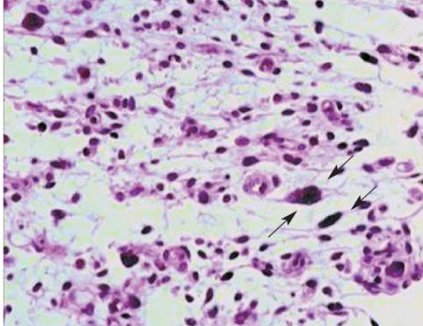
2.3.4 Sarcome myofibroblastique

En fonction du grade de différenciation, trois formes de sarcomes myofibroblastiques (ou myofibrosarcomes) peuvent être distinguées.

- Le sarcome myofibroblastique de bas grade,
- Le sarcome myofibroblastique de grade intermédiaire,
- Le sarcome myofibroblastique de haut grade ou pléomorphe

2.3.4.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 11: Définitions clinique et histologique du sarcome myofibroblastique et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Tuméfaction indolore - Se développe au sein du tissu conjonctif et peut envahir les tissus environnants (fibreux, cartilagineux, adipeux, musculaire, vasculaire ou nerveux) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur non encapsulée, parfois circonscrite, - Infiltrant le plus souvent les tissus adjacents (musculaires ou graisseux) - Ressemble au fibrosarcome (décrit précédemment) : composé de cellules fusiformes et d'un stroma plus ou moins collagénique, souvent le siège d'un infiltrat inflammatoire peu abondant. - L'activité mitotique est variable mais le plus souvent anormale.
Photographies	<p>Figure 28 : Sarcome myofibroblastique inflammatoire localisé sur le bord latéral gauche de la langue</p>  <p>Source : : Alno, de Mello, et Clipet, « Sarcome myofibroblastique de bas grade : encore un cas sur la langue », 2008.</p>	<p>Figure 29 : Coupe histologique d'un sarcome myofibroblastique de bas grade montrant les cellules à noyaux fusiformes, hyperchromatiques et atypiques (H&E, x40)</p>  <p>Source : Alno, de Mello, et Clipet, « Sarcome myofibroblastique de bas grade : encore un cas sur la langue », 2008.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

2.3.4.2 Traitement


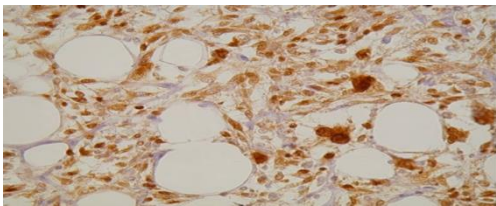
Le traitement de choix est l'exérèse complète de la lésion. En cas d'exérèse incomplète ou de localisation non accessible chirurgicalement, la radiothérapie peut être associée.

2.3.5 Liposarcome

Le liposarcome est rarement retrouvé dans la cavité buccale. Il est principalement retrouvé chez l'adulte. La plupart de ces tumeurs sont bénignes, localisées sur la joue, le plancher buccal, la région sous-mandibulaire, la langue, le palais ou les maxillaires.

2.3.5.1 Définitions clinique et histologique

Tableau 12 : Définitions clinique et histologique de le liposarcome et éléments de différenciation avec les TMI

	Différence clinique avec une TMI	Différence anatomopathologique avec une TMI
Descriptions	<ul style="list-style-type: none"> - Masse sous-muqueuse jaunâtre - Mal limitée - Consistance molle - Croissance lente. 	<p>-Le liposarcome bien différencié (ressemblant au lipome bénin).</p> <p>-Le liposarcome myxoïde, caractérisé par une prolifération de lipoblastes, dans un stroma myxoïde riche en capillaires</p>
Photographies	<p>Figure 30 : Liposarcome maxillaire</p>  <p>Source: Priyal et al., «Liposarcoma of the maxillary antrum : a case report», 2015.</p>	<p>Figure 31 : Liposarcome bien différencié : marquage nucléaire pour CDK4 (H&E, ×20)</p>  <p>Source: Priyal et al., «Liposarcoma of the maxillary antrum : a case report», 2015.</p>

Source : Synthèse de l'auteur, 2021.

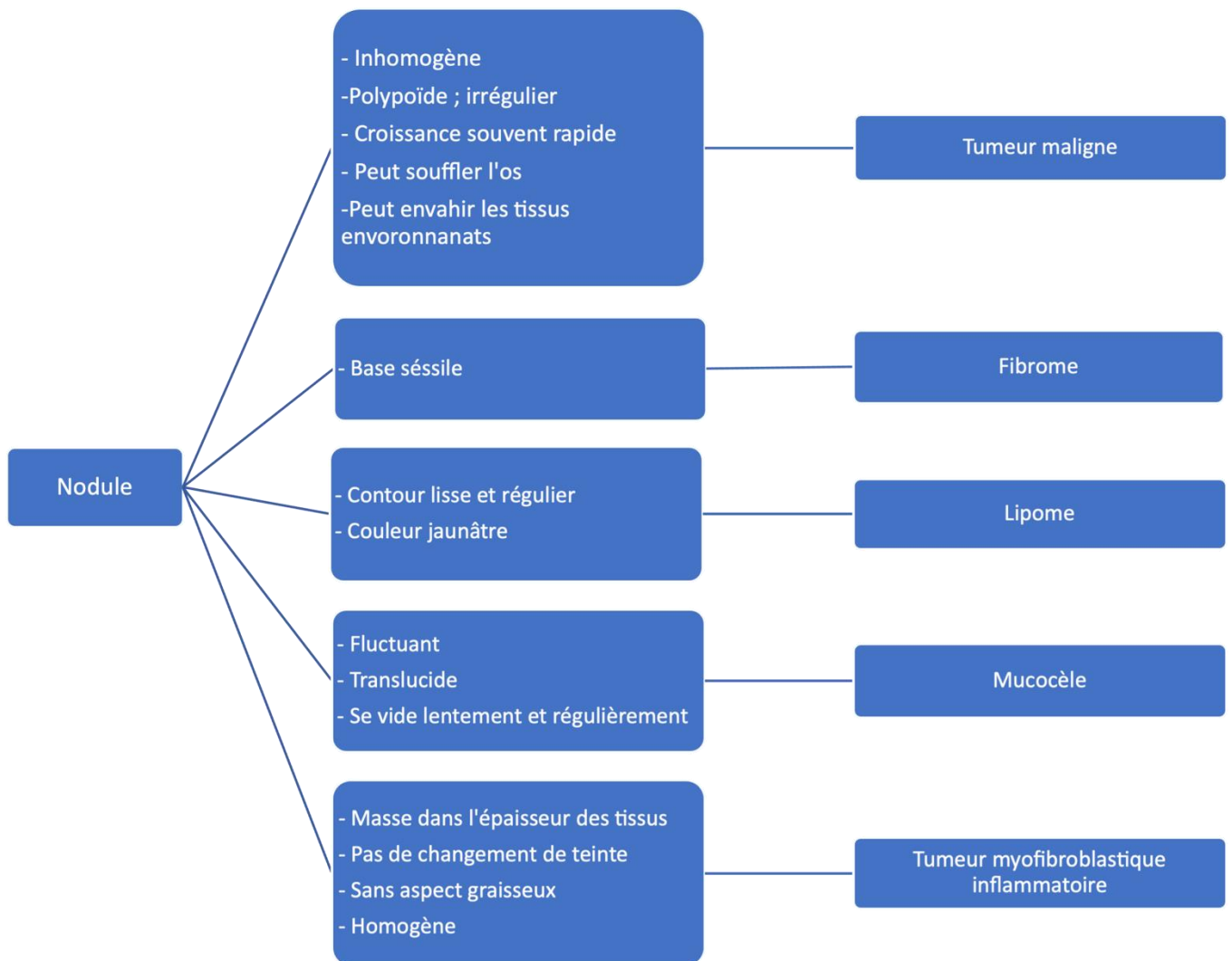
2.3.5.2 Traitement

Le traitement recommandé pour ces tumeurs est l'exérèse chirurgicale complète. Le pronostic est habituellement bon, les récives et les métastases ne surviennent généralement que dans les cas de liposarcomes myxoïde ou pléomorphe pour lesquelles une radiothérapie complémentaire pourra être envisagée.

2.4 Proposition d'un guide clinique

A partir des diagnostics différentiels évoqués et de la définition clinique de la TMI, nous avons répertorié les éléments pouvant aider au diagnostic clinique (cf. figure 32).

Figure 32 : Proposition d'un guide clinique afin de différencier les TMI d'autres lésions cliniquement similaires



Source : Auteur, 2022.

3 : Revue de littérature

3.1 Intérêt

Compte tenu de la rareté des TMI dans la région orale, de la complexité de leur diagnostic clinique et anatomopathologique, et des confusions de nomenclature : les données épidémiologiques sont qualitativement et quantitativement faibles.

Afin de mieux caractériser les TMI orales, et plus spécifiquement à localisation linguale, comme le cas clinique décrit dans cette thèse, nous avons effectué une recherche concise dans la littérature scientifique pour recenser ces cas similaires. L'objectif est d'identifier des caractéristiques cliniques et pronostiques communes des TMI linguales.

3.2 Méthodologie de recherche

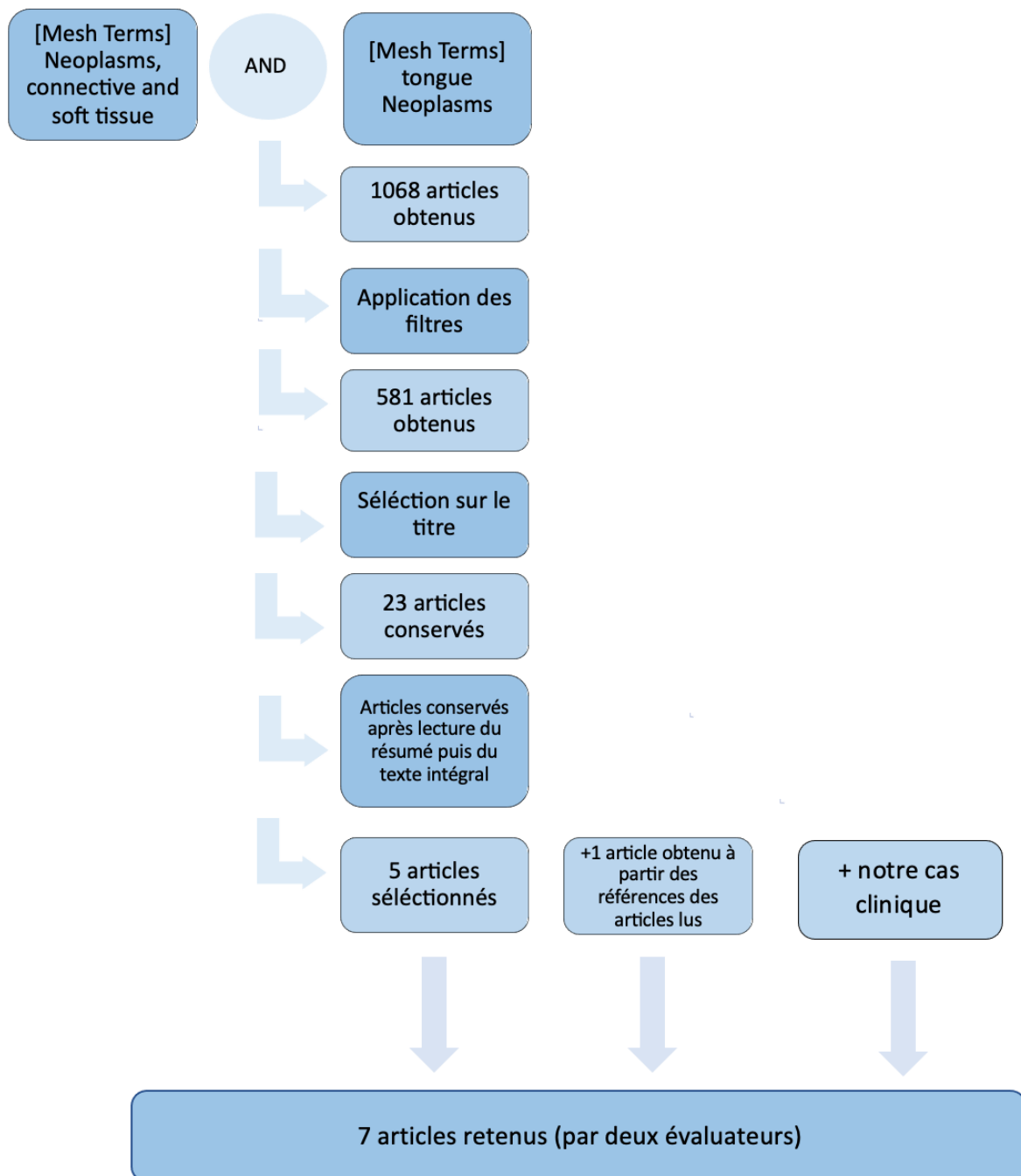
Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur les bases de données « PubMed », « Embase », « Cochrane », « Scopus », « Web of Science » et « livivo » en combinant les termes MeSH suivants :

- « **Neoplasms, Connective and soft tissue** » : tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous
- « **Tongue Neoplasms** » : tumeurs de la langue.

Cette équation nous a permis de recenser 1068 articles, traitant de toutes les tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous de la langue. Afin de mieux centrer notre recherche, quatre filtres ont été appliqués (étude de cas, cas humains, articles publiés en anglais ou en français). Ces filtres nous ont permis d'obtenir 581 articles. Pour ne sélectionner uniquement que ceux décrivant des cas de TMI, un premier tri sur le titre a été réalisé. Nous avons conservé 23 articles. Après lecture des résumés et des articles complets, 5 articles ont été retenus. Un sixième article ajouté à partir des références des articles lus, ainsi que notre cas clinique viennent compléter cette revue de littérature (figure 32). Ce tri d'article a été effectué par deux évaluateurs. Au total, nous avons 7 cas cliniques de TMI linguale.

3.2.1 Flow chart (15/11/21)

Figure 33 : Flowchart et équation de recherche



Source : Auteur, 2021.

3.2.2 Résultats

Il existe peu d'articles concernant les TMI à localisation linguale. Les 6 articles retenus sont des rapports de cas cliniques (cf. tableau 13)

Tableau 13 : Revue de littérature systématique : cas de tumeurs fibroblastiques inflammatoires linguales

Auteur	Année	Sexe	Localisation	Symptôme	Taille	Caractéristiques cliniques	Traitement	Suivi
		Age		Délais de diagnostic				Métastase / Récidive
Ide et al. (24)	2000	M	Face latérale droite de la langue	Indolore	1,7 x 1,5	- Nodule lobulé - Ferme - Solitaire - Non ulcéré	Exérèse	NR
		27 ans		4 mois				NR/NR
Gleizal et al.(25)	2006	F	Dos de la langue	Douleur croissante, difficulté à parler et avaler	3,5x3,0x1,5cm	NR	Radiothérapie après exérèse	14 ans
		22 ans		10 jours				Pas de récurrence / pas de métastase
Lourenço et al. (26)	2012	M	Dos de la langue	Douleur	2cm	- Ferme - Ulcéré au centre - Solitaire	Prednisone et Crizotinib puis exérèse	5 ans
		14 ans		1 mois				Pas de récurrence / pas de métastase
Yucel Ekici et al.(27)	2013	M	Côté gauche de la langue	Indolore	4cm de diamètre	- Dur - Partiellement ulcéré - Pédiculé	Exérèse	NR
		75 ans		4 mois				Pas de récurrence / pas de métastase
Caporalini et al.(28)	2017	M	Côté gauche de la langue (infiltration du plancher buccal)	Incontinence salivaire, dyspnée nocturne, macroglossie	5x3,5cm	- Ferme - Non ulcéré - Solitaire - Jaune /blanc	Exérèse	4 mois
		10 mois		NR				Pas de récurrence / pas de métastase
Narayanappa et al.(29)	2018	M	Bord latéral gauche de la langue	NR	10mm	- Base indurée - Ulcéré	Exérèse	3 ans
		35 ans		6 mois				Pas de récurrence / pas de métastase
Cas présenté dans ce travail	2021	F	Dos de la langue	Pas de symptôme	1,0x0,5 cm	- Nodule - Non ulcéré - Légèrement érythémateux	Exérèse	1 mois
		13 ans		1 mois				Pas de récurrence / pas de métastase

NR : Non renseigné

Source : Auteur, 2021.

L'âge médian des cas cliniques décrits est 22 ans (le patient le plus jeune a 10 mois et le plus âgé 75 ans). Ce résultat est en adéquation avec les données de la littérature indiquant que les TMI (toutes localisations confondues) se retrouvent principalement chez les patients de moins de 30 ans.

On retrouve une prédominance masculine avec cinq cas de TMI linguales décrits chez des patients de sexe masculin et deux chez des patientes de sexe féminin. Dans la littérature, les TMI, toutes localisations confondues, sont décrites autant chez les hommes que chez les femmes. Notre échantillon reste trop faible pour tirer une conclusion sur le sex-ratio.

La localisation concerne le bord latéral de la langue (pour quatre cas) ou le dos de la langue (pour trois cas).

Sur les sept lésions décrites, trois sont indolores, dans un cas, les symptômes n'ont pas été décrits. Trois lésions sont symptomatiques (deux sont douloureuses, et pour une, le patient présente une incontinence salivaire, des dyspnées nocturnes, et une macroglossie (peut être liée à l'infiltration du plancher buccal, ou à la taille de la lésion, qui est la plus importante de notre échantillon)).

La durée d'évolution varie entre 10 jours et 6 mois (pour un des cas décrits, nous ne disposons pas de cette information). La moyenne de suivi est de 2,7 mois.

La taille des TMI linguales varie le plus souvent entre 1 et 4 centimètres de diamètre (la plus petite mesurant 1 centimètre et la plus importante 5 x 3,5 centimètres).

Concernant l'aspect clinique des lésions, 3 cas sur 7 se présentent sous forme de nodule ferme, solitaire, non ulcéré (cf. figure 34) (dont notre cas clinique), 2 cas sur 7 sont des nodules fermes, solitaires ulcérés ou partiellement ulcérés (cf. figure 35). Seul un cas se présente sous forme d'une ulcération indurée. Pour un des cas rapportés nous ne disposons pas d'information sur la description de la lésion.

Figure 34 Photographie d'une TMI non ulcérée.



Source : Ide, Shimoyama et Horie, « Sclerosing inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue : an immunohistochemical and ultrastructural study », 2000.

Figure 35 : Photographie d'une TMI ulcérée



Source : Lourenço, Boggio et Nico., « Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue : report of an unusual case in a teenage patient », 2012.

Concernant les traitements, cinq cas sur les sept décrits ont été traités par exérèse chirurgicale. Le cas décrit par Lourenço a d'abord eu recours à un traitement anti-inflammatoire (Prednisone) et anti-tyrosine kinase (Crizotinib) puis chirurgical, il s'agissant de la lésion la plus importante en taille (5,0x3,5cm).

L'article de Gleizal et al. décrit un cas ayant eu de la radiothérapie après exérèse. En effet le diagnostic posé en 1989 était celui d'un fibrosarcome de la langue, trois semaines après l'exérèse, la patiente a commencé l'irradiation au cobalt 60, en recevant 54 Gy divisés en 27 fractions sur 6 semaines. Elle a bien toléré le traitement.

La patiente avait été suivie régulièrement depuis la fin de son traitement et 14 ans plus tard (mai 2003), elle ne présentait aucun signe de récurrence. En raison de ce bon résultat et de l'incertitude du diagnostic initial, un nouvel examen a été réalisé afin d'éventuellement réévaluer le diagnostic. La coloration

immunohistochimique a montré que les cellules fusiformes étaient marquées pour l'AML, mais pas pour la desmine ou la caldesmone. Le diagnostic final a donc été révisé pour devenir celui d'une TMI de la langue (les TMI étaient très peu décrites en 1989, au moment du diagnostic initial).

La période de suivi est inconnue pour deux des cas décrits, et quatre présentent un suivi allant de 4 mois à 14 ans.

Concernant notre patiente, elle a été revue un mois après l'exérèse, et ne présentait aucun signe de récurrence, mais a été perdue de vue depuis, malgré plusieurs RDV proposés.

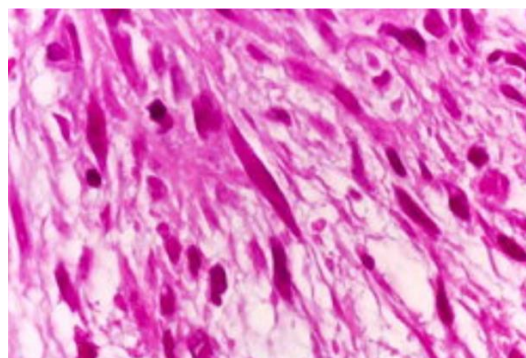
Selon notre revue de la littérature, les TMI à localisation linguale semblent présenter un très bon pronostic. Aucun des 7 cas rapportés n'a décrit de récurrence ou entraîné de métastase, et ce même pour les cas suivis sur un très long terme (14 ans pour le cas de Gleizal et al.) ou après exérèse complétée par un traitement médicamenteux (26) ou radiothérapie (25).

3.3 Analyse des résultats et discussion

Il existe peu de données de qualité sur les TMI et plus particulièrement à propos des TMI linguales. Les articles que nous avons sélectionnés ont été publiés récemment (entre 2000 et 2018). Il est probable que de nombreux cas de TMI aient été publiés antérieurement, sous une autre dénomination (comme la lésion décrite par Gleizal et al. par exemple).

Les descriptions histologiques sont similaires à celle de notre cas clinique, les auteurs rapportent principalement la prolifération de cellules fusiformes associée à un infiltrat inflammatoire (cf. figure 36).

Figure 36 : Cellules fusiformes et infiltrat inflammatoire (H&E, x400)

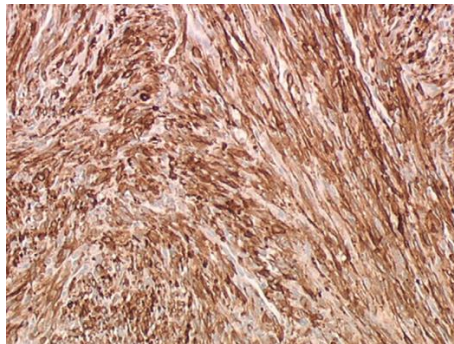


Source : Lourenço, Boggio et Nico,. « Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue : report of an unusual case in a teenage patient », 2012.

Les articles sélectionnés nous apportent peu d'information sur la présence ou non de réarrangement du gène ALK. Sur les sept cas rapportés, trois présentent un immunomarquage pour ALK (les autres articles ne précisent pas si ce marqueur a été recherché ou non).

Conformément aux données issues de la littérature concernant les TMI (toutes localisations confondues), les sept TMI linguale décrites sont positives pour l'AML (cf. figure 37), et cinq sont positives pour la vimentine (les deux autres ne précisent pas si ce marqueur a été recherché ou non).

Figure 37 : Marquage positif pour l'AML (grossissement x20)



Source : Gleizal, Ranchere-Vince et Beziat, « Inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue : a case report », 2007.

Tableau 14 : Marquages immunohistochimiques recensés dans les articles de la revue de littérature

	AML	Vimentine	Desmine	Caldesmone	PS100
Ide et al. (24)	Positif	Positif	Négatif	Pas d'information	Négatif
Gleizal et al.(25)	Positif	Pas d'information	Négatif	Négatif	Pas d'information
Lourenço et al. (26)	Positif	Positif	Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information
Yucel Ekici et al.(27)	Positif	Positif	Pas d'information	Pas d'information	Négatif
Caporalini et al.(28)	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif
Narayanappa et al.(29)	Positif	Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information	Négatif
Cas présenté dans ce travail	Positif	Pas d'information	Négatif	Négatif	Négatif

Source : Auteur, 2021.

Concernant le pronostic des TMI linguales, les résultats de notre revue de la littérature sont en concordance avec ceux de la revue menée par Brooks et al., en 2005(30). Ils ont recensé 15 cas de TMI localisée dans la sphère orale (toutes localisations confondues : muqueuse jugale, glande parotide,

région submandibulaire, muqueuse alvéolaire, langue ...). Les 15 cas décrits présentent un bon pronostic (sans récurrence ni métastase), le suivi allant de 1 à 28 mois.

En comparaison :

- 2 % des TMI pulmonaires et 25% des TMI extra-pulmonaires récidivent (5)
- 8 à 18 % des TMI extra-pulmonaires non buccales présentent un caractère malin (selon les études)(31)
- Moins de 5 % entraînent des métastases(5) (32)
- Le taux de mortalité est d'environ 4 % (complications liées à l'invasion tumorale ou aux traitements) (32).

À partir de notre revue de la littérature, nous notons que tous les diagnostics posés reposent sur un examen histologique et immunohistochimique précis. Cela nous confirme donc la difficulté diagnostique des TMI étant donné l'aspect non spécifique des lésions, la multitude de diagnostics différentiels et confusions de nomenclature par le passé ainsi que l'importance d'un examen anatomopathologique approfondi.

Le pronostic des TMI linguales (et plus généralement orales) semble meilleur que lorsque les TMI ont une localisation extra-orale. L'exérèse complète semble être le traitement de prédilection avec de bons résultats (le suivi allant de 3 mois à 14 ans).

4 : Conduite à tenir et prise en charge

4.1 Intérêt de la distinction entre TMI ALK positives et TMI ALK négatives

Afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des TMI, nous avons décidé de nous intéresser davantage à leur aspect immuno-histopathologique.

Deux groupes de TMI peuvent être distingués en fonction de l'expression ou non de la protéine ALK. Bien que tous les aspects n'aient pas encore été explorés, la recherche du marqueur ALK serait une aide au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de ces tumeurs.

Le diagnostic des TMI est difficile car il n'existe pas de marqueur moléculaire spécifique(5). Comme vu précédemment, environ 50 % des TMI présentent des **mutations du gène ALK**. Une altération de ce gène conduit à l'expression d'une protéine anormale. Dans ce cas, la protéine ALK est surexprimée et peut être détectée par des tests immunohistochimiques, facilitant ainsi le diagnostic des TMI (comme pour notre cas clinique).

En revanche, l'autre moitié des TMI est ALK-négative. Alors, le diagnostic est plus compliqué. Des études récentes suggèrent que ces tumeurs présentent **d'autres altérations génétiques** pouvant potentiellement aider au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de **TMI ALK-négatives**.
(33)

Les TMI ALK-négatives apparaissent chez des patients plus âgés : l'âge moyen est de 20,1 ans tandis qu'il est de 13,2 ans pour les TMI ALK positives, ce qui correspond à l'âge de notre patiente.

Des réponses à l'inhibiteur de tyrosine kinase, le crizotinib, ont été documentées chez des patients atteints de TMI ALK+, démontrant l'importance de l'identification cette cible.

4.1.1 TMI ALK-positives

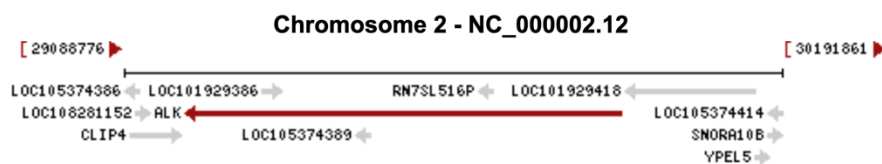
Environ 50 % des TMI présentent des réarrangements d'ALK détectables par FISH, et plusieurs partenaires de fusion ont été identifiés, notamment TPM3 à 1p23, TPM4 à 19p13(10), ATIC à 2q35(11), CLTC à 17q23(34), CARS à 11p1, RANBP2 à 2q13 et SEC31L1 à 4q21. Ces nombreux partenaires de fusion ont des fonctions similaires en fournissant un promoteur fort et un domaine d'oligomérisation, conférant un pouvoir oncogène à la kinase ALK(33).

4.1.1.1 Précisions à propos du gène ALK

Le gène ALK (figure 39) situé sur le locus 2p23 du chromosome 2 humain est composé de 29 exons, et code un récepteur tyrosine kinase (appartenant à la superfamille des récepteurs insuline). Cette protéine comprend un domaine extracellulaire, un segment hydrophobe correspondant à une région transmembranaire à passage unique, et un domaine kinase intracellulaire (figure 40). Elle joue un rôle important dans le développement du cerveau et exerce ses effets sur des neurones spécifiques du système nerveux.

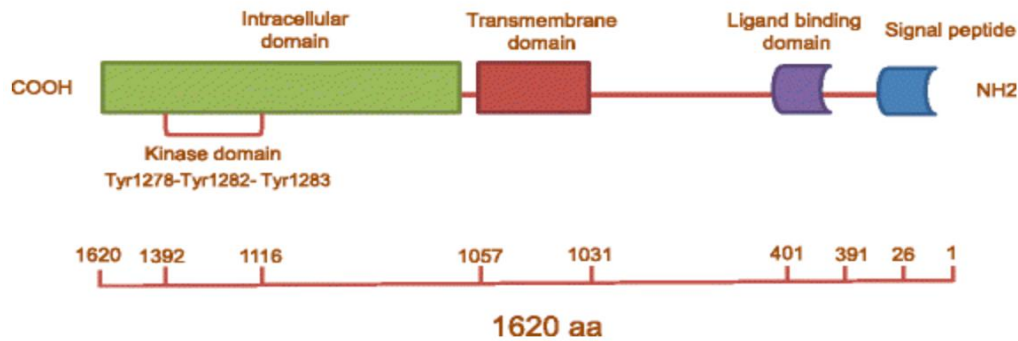
Les réarrangements ou mutations de ce gène sont retrouvés dans plusieurs tumeurs, notamment les lymphomes anaplasiques à grandes cellules.

Figure 38 : Position du gène ALK sur le *chromosome 2*



Source : National library of medicine.

Figure 39 : Structure de la protéine ALK



Source : Della Corte et al., « Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer », 2018.

4.1.1.2 Pronostic des TMI ALK positives

Bien qu'il faille rester prudent et qu'il semble aujourd'hui impossible d'établir un lien sûr entre un réarrangement du gène ALK et le pronostic des TMI, nous pouvons affirmer que la recherche de cet élément constitue un **bon marqueur diagnostique** et permet la **mise en place d'un traitement médicamenteux adapté** en cas d'exérèse incomplète ou impossible.

De plus, plusieurs articles suggèrent que le marquage ALK serait un indicateur **pronostique favorable**, entraînant **moins de récurrences et de métastases à distance** (35) (4) (36).

Enfin, une étude (réalisée en 2005) sur 8 TMI pulmonaires confirme que le pronostic est amélioré lorsque la TMI exprime ALK et que la résection chirurgicale est complète(37). Nous rappelons que notre patiente appartient à ce groupe ALK positif, et a été traitée par exérèse de la lésion, ces éléments nous orientent donc vers un pronostic favorable.

Si les données actuelles sont trop limitées pour tirer des conclusions concernant une éventuelle relation entre le type de fusion génétique et le pronostic, l'article de Gleason et al. suggère que le sous-ensemble concernant la fusion RANBP2-ALK présenterait un comportement plus agressif (4).

4.1.2 TMI ALK-négatives

Environ 50 % des TMI n'expriment pas la protéine ALK, leur diagnostic est donc moins évident. Elles peuvent être plus agressives que les TMI ALK positives avec une fréquence plus élevée de métastases. Elles présentent également davantage de pléomorphismes nucléaires, et de mitoses atypiques.

4.1.2.1 Les TMI ALK-négatives avec altérations génétiques connues

Des études récentes suggèrent que des altérations génétiques peuvent être retrouvées dans les TMI ALK négatives telles que **ROS-1**, **NTRK**, **RET**, et **PDGFR bêta**, qui, en tant que marqueurs criblables, pourraient potentiellement aider à améliorer la prise en charge des patients atteints de TMI-ALK négatives (33).

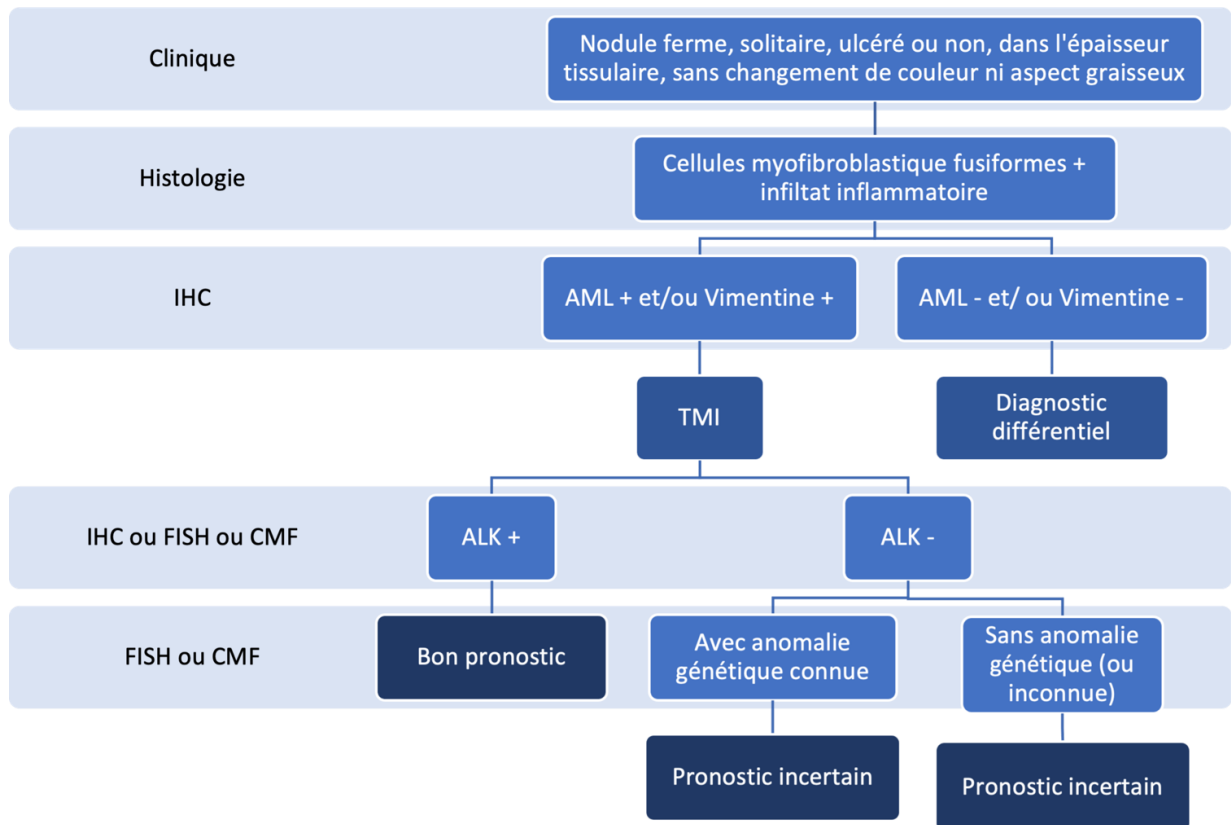
4.1.2.2 Les TMI ALK-négatives sans anomalie génétique connue

Une étude menée par Coffin et al. en 2001 démontre qu'un sous-ensemble de TMI présente des aberrations du locus 2p23 (TMI ALK positives), qu'un deuxième sous-ensemble n'a pas de preuve d'anomalies du locus 2p23 mais est aneuploïde et potentiellement plus agressif. (L'aneuploïdie caractérise une cellule possédant un nombre anormal de chromosomes). Un troisième groupe n'a pas de preuve d'aneuploïdie ni d'anomalies d'ALK (38).

4.2 La recherche d'anomalies génétiques comme aide diagnostique et à la prise en charge dans le cadre des TMI

L'immunohistochimie anti-ALK permet de détecter ou non l'expression de la protéine ALK. Ce résultat peut être confirmé par la recherche de réarrangements du gène ALK par **FISH** (comme cela a été fait pour notre cas clinique). L'analyse de la ploïdie par **cytométrie en flux** (voir principe en annexe) semble également être un outil approprié pour fournir au praticien des informations diagnostiques et pronostiques ainsi que pour déterminer l'approche thérapeutique la plus appropriée. Dans certains cas de TMI, elle permet d'identifier une aneuploïdie (hyperdiploïdie). Cette caractéristique semble refléter un comportement biologique plus agressif (cf. figure 41).

Figure 38 : Organigramme illustrant la démarche diagnostique



Source : Auteur, 2022.

4.3 Traitements

Le traitement de première intention est la chirurgie la plus complète possible sans être mutilante et ce, quelle que soit la localisation. Les sept cas de TMI linguale recensés dans notre revue de littérature (cf. partie 3) ont d'ailleurs été traités chirurgicalement.

Si le pronostic fonctionnel est engagé par une chirurgie large, il peut être utile d'administrer des corticoïdes ou autres anti-inflammatoires (26) afin de réduire le volume tumoral. Si une étiologie infectieuse est identifiée, il est recommandé d'éradiquer le germe. Les médicaments de type chimiothérapie sont réservés aux cas de récurrence ou d'échec de la corticothérapie. Les cas rapportés sont rares et concernent essentiellement la localisation orbitaire (5) (aucun ne concerne la localisation linguale). L'efficacité de la radiothérapie étant différente d'une publication à l'autre ; elle n'est pas recommandée chez l'enfant, d'autant que la dose précise à administrer n'est pas définie et que les séquelles à long terme peuvent être importantes pour une pathologie non strictement maligne.

4.3.1 Exérèse des TMI à localisation buccale

La biopsie peut être réalisée si la lésion est supérieure à 1 cm dans son grand axe. Si la lésion est infra-centimétrique, une exérèse chirurgicale à visée diagnostique est alors préconisée. Dans tous les cas, certaines règles sont à respecter. Il est préférable que la biopsie ou l'exérèse soit réalisée par le praticien qui assurera la prise en charge thérapeutique et le suivi de la lésion.

Il est intéressant de réaliser des photos de la lésion avant exérèse, pendant et après exérèse pour le suivi.

Afin que le prélèvement puisse être examiné par l'anatomopathologiste, il doit être envoyé rapidement et intégralement au laboratoire d'anatomie cyto-pathologie, accompagné d'une fiche de renseignements. Cette fiche comporte des informations civiles (nom, prénom, âge, sexe et adresse du patient), la nature de l'analyse demandée, des informations sur la lésion (siège, aspect clinique, histoire de la maladie, antécédent médicaux, traitements éventuels en cours, ainsi que toutes les autres données pouvant apporter une aide au diagnostic).

4.3.2 Résultat d'analyse anatomopathologique

Seul le diagnostic histologique et immunohistochimique permet de confirmer le diagnostic de TMI et de savoir si l'exérèse réalisée est complète. Si l'exérèse est complète, une surveillance peut être mise en place. Si elle est incomplète et qu'une nouvelle intervention est trop mutilante, il faut connaître la nature de la TMI (ALK positive, négative, avec ou sans réarrangement génétique connu), afin de prescrire le traitement médicamenteux complémentaire le plus approprié.

4.3.3 Les inhibiteurs des tyrosines kinases

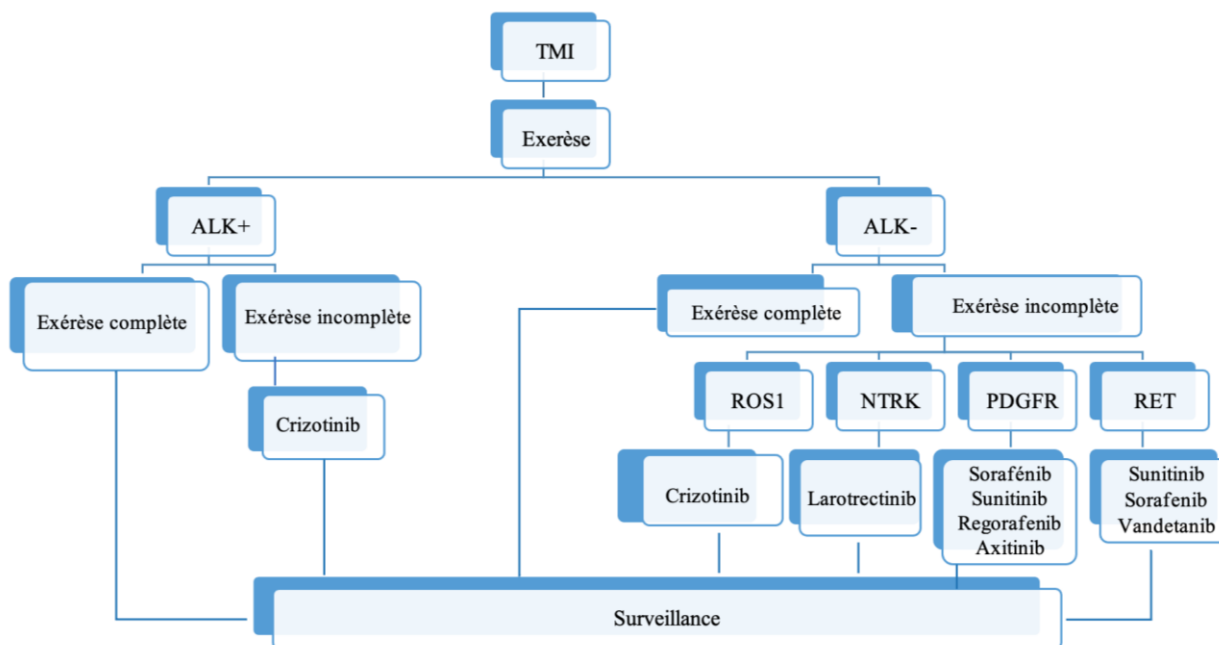
L'exérèse chirurgicale la plus complète possible est le traitement de référence pour la majorité des TMI. Elle permet la disparition des symptômes s'ils existent. Le traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients présentant un réarrangement du gène ALK suggère un espoir thérapeutique en cas de TMI récidivante ou lorsque le rapport bénéfice risque de l'exérèse est défavorable (cf. figure 42).

Le crizotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de première génération. Il semble être un traitement efficace pour les TMI ALK positives (39) mais également pour les TMI ALK négatives présentant un réarrangement du gène ROS1. En effet, ROS1 est structurellement très similaire à ALK.

Concernant les autres TMI ALK-négatives mais positives à NTRK, le larotrectinib peut être utilisé, il s'agit d'un inhibiteur de NTRK. Lorsqu'un réarrangement du gène PDGFR est retrouvé, les traitements

médicamenteux utilisés dans les cas décrits dans la littérature sont les Sorafénib, Sunitinib, Régorafenib, et l’Axitinib. Enfin, lorsque le réarrangement concerne le gène RET, un traitement par inhibiteur tyrosine kinase à cibles multiples ayant une activité anti-RET (sunitinib, sorafenib ou vandetanib) peut être utilisé.

Figure 39 : Organigramme aidant à la prise en charge médicamenteuse



Source : Auteur, 2021.

4.3.4 Bilan d’extension

Un bilan d'extension caractérise l'ensemble des examens permettant de déterminer le stade d'une tumeur maligne. Son but est de prendre une décision pluridisciplinaire sur le traitement le plus approprié. Étant donné que l’OMS classe les TMI comme des « néoplasmes à potentiel biologique intermédiaire », nous pouvons nous interroger sur la pertinence de ce bilan.

Le travail de Marie-Cardine et al. suggère la réalisation du bilan d’extension en cas d’atteinte de plusieurs sites. Ce bilan comprend un scanner pulmonaire et du médiastin, une échographie abdominale ainsi qu’une IRM cérébrale. Des radiographies osseuses ou une scintigraphie osseuse peuvent être réalisées en cas de signe clinique osseux (5).

Cependant, ce bilan n’a été évoqué dans aucun des articles traitant des TMI à localisation orale et particulièrement linguale.

En effet, aucun cas d'atteinte multi-site, de récurrence ou métastase à distance n'a été rapporté dans les articles recensés dans notre revue systématique de littérature (cf. partie 3) ou dans la revue de littérature concernant les TMI orales réalisée par Brooks et al en 2005 (30).

Concernant notre patiente (cas clinique décrit dans la partie 1), aucun autre site ne semble avoir été atteint.

4.3.5 Surveillance

La surveillance doit être clinique et radiologique et concerner tous les sites initialement atteints pendant une période allant jusqu'à dix ans (les récurrences tardives étant possibles). Ce suivi peut différer en fonction de la localisation et du pronostic initial. Selon l'article de Marie-Cardine, des cas de transformation maligne ont été rapportés lorsque le site initial est orbitaire ou urologique. Par ailleurs, lorsque la localisation est urologique, un carcinome de haut grade peut être secondairement retrouvé (5).

Une surveillance plus particulière peut être instaurée lorsque **la TMI est ALK négative ou que l'exérèse est incomplète**

4.4 La maladie ou sa récurrence peut-elle être prévenue ?

A ce jour, aucune TMI linguale n'a présenté de récurrence (cf. tableau 13), de transformation maligne, de métastase ou n'a entraîné de décès, et ce, même pour les suivis sur plusieurs années. Elles peuvent cependant avoir un comportement agressif en s'étendant aux structures environnantes.

Le rôle du chirurgien-dentiste face à un nodule persistant est primordial, si aucune cause n'est retrouvée et que le nodule ne régresse pas spontanément, une exérèse et une analyse anatomopathologique sont nécessaires. Le diagnostic précoce permet d'éviter que la lésion ne s'étende aux structures environnantes.

Actuellement, nous sommes capables de différencier trois sous-ensembles de TMI : Les TMI ALK positive, ALK négative avec anomalies génétiques connues ou inconnues. Il apparaît que certains critères peuvent influencer le pronostic mais il existe trop peu de publications pour l'affirmer.

Le marquage ALK positif serait associé à un pronostic favorable, entraînant moins de récurrences et de métastases à distance. Les tumeurs ALK négatives auraient un comportement moins prévisible. Les TMI ALK négatives présentant une aneuploïdie sont potentiellement plus agressives : elles récidivent et subissent une transformation maligne dans 75% des cas (38).

La recherche d'une anomalie génétique semble constituer une aide pour établir le pronostic et la possibilité de récurrence des TMI. Il est nécessaire cependant de rester vigilant car trop peu de cas sont décrits dans la littérature, leur comportement est donc encore considéré comme incertain.

Actuellement Il n'existe aucun élément pour prévenir la maladie.

4.5 Nécessité d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Concernant notre cas de TMI, le médecin anatomopathologiste (Dr. Le Pelletier) nous rappelle que selon les recommandations de l'OMS de 2013, il est préconisé que les modalités de prise en charge de ces tumeurs soient discutées de façon pluridisciplinaire en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

4.5.1 Définition d'une RCP

Les RCP sont apparues au début des années 2000 suite au premier Plan Cancer destiné à optimiser et à standardiser la prise en charge des patients atteints de cancer. Depuis, elles se sont généralisées dans de nombreux autres domaines de la médecine. L'objectif est de réunir les professionnels de santé concernés par une problématique donnée en vue d'optimiser la démarche diagnostique et thérapeutique, de diminuer les inégalités de prise en charge, et de permettre l'accès à des thérapeutiques innovantes.

Les RCP regroupent des professionnels de santé dont les compétences (dans différentes disciplines) sont indispensables pour décider de la meilleure prise en charge selon les données actuelles de la science. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. Les décisions peuvent concerner n'importe quel aspect d'un cas (stratégie diagnostique, validation d'un diagnostic, stratégie de prise en charge initiale ou secondaire, décision de stratégie palliative...).

4.5.2 Comment mettre en place une RCP

Le cadre législatif est strict autour des RCP en oncologie et le mode d'organisation des RCP hors oncologie s'en inspire. Dans un premier temps, il est important de fixer des objectifs clairs à la RCP. Plusieurs éléments sont à définir comme le titre de la RCP, les différents intervenants (un coordonnateur, des médecins spécialistes dans diverses disciplines, d'autres professionnels de santé dont les compétences peuvent éclairer les réunions), il faut également définir les critères de sélection des dossiers qui seront discutés. Il peut s'agir d'une problématique diagnostique ou d'une thérapeutique par exemple.

4.5.3 Comment se déroule une RCP

Au cours de la RCP, le coordinateur présente un cas qui sera discuté entre les différents intervenants. Ces intervenants prennent une décision collégiale et rédigent le compte-rendu de la séance. Ce compte rendu est intégré au dossier médical et peut être communiqué aux autres professionnels comme le

médecin traitant. Il doit systématiquement reprendre certains éléments (comme la date de la réunion, le nom et la qualité des intervenants, la décision de la RCP et éventuellement les alternatives possibles, les références scientifiques utilisées si possible, le nom du médecin référent qui sera chargé du suivi de la décision).

4.5.4 Les TMI nécessitent-elles une RCP ?

Le Docteur Le Pelletier nous a recommandé de nous adresser au réseau NETSARC. Il s'agit du réseau français de référence pour les sarcomes et les tumeurs des tissus conjonctifs, mis en place en 2010 et approuvé par l'institut national du cancer (INCa) en 2014 (il comporte 28 centres) (40).

Les tumeurs principalement concernées sont les sarcomes (liposarcomes, léiomyosarcomes, autres sarcomes différenciés ou peu différenciés), les tumeurs desmoïdes et les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) (41).

Sur la page d'accueil de ce réseau, il est mentionné que : « Toute masse superficielle ou profonde, de plus de 5 cm et de diagnostic inconnu, doit être considérée comme un sarcome jusqu'à preuve du contraire, et le patient doit être référé à une équipe spécialisée du réseau NETSARC ». La lésion que nous avons trouvée (et décrite partie 1) mesure 1 cm de diamètre et le diagnostic de TMI a été posé rapidement après l'exérèse, aucune RCP n'a été contactée. D'après les articles recensés à propos des TMI linguales, aucune de ces lésions n'a fait l'objet d'une RCP. Enfin, les TMI linguales semblent avoir un comportement d'avantage bénin que malin (contrairement à d'autres localisation) et leur prise en charge semble être uniquement chirurgicale.

Conclusion

Le cas clinique que nous avons décrit dans le travail de cette thèse illustre bien la TMI linguale, et partage de nombreuses caractéristiques retrouvées dans notre revue systématique de la littérature. Cliniquement, ces lésions se présentent souvent sous la forme d'un nodule ferme dans l'épaisseur du tissu, solitaire, ulcéré ou non. L'examen histologique révèle une prolifération de cellules myofibroblastiques fusiformes associées à un infiltrat inflammatoire. L'activité mitotique est variable mais est souvent peu élevée. L'examen immunohistochimique constitue une réelle aide au diagnostic, les TMI linguales expriment fréquemment l'AML et la vimentine, la moitié expriment également ALK. Bien que leur origine ne soit pas clairement identifiée, le fait qu'il existe un réarrangement du gène ALK suggère une origine néoplasique. Il serait intéressant de savoir si un type de réarrangement génétique permettrait de prédire un comportement clinique et un pronostic

Les diagnostics différentiels sont nombreux, et cinq lésions malignes sont à écarter impérativement : le léiomyosarcome, le rhabdomyosarcome embryonnaire, le fibrosarcome, le sarcome myofibroblastique, et le liposarcome.

Il n'existe à ce jour aucune recommandation ou de guide précis concernant la prise en charge de ces lésions, cependant, le pronostic des TMI linguales (et plus généralement orales) semble moins sombre que lorsqu'elles se trouvent dans d'autres localisations (comme les régions pulmonaire ou urologique par exemple). Leur traitement est l'exérèse chirurgicale la plus complète possible. Si elle est incomplète et qu'une nouvelle intervention est trop mutilante, Il faut connaître la nature de la TMI (ALK positive ou négative), afin de prescrire le traitement médicamenteux complémentaire le plus approprié. Une surveillance doit être mise en place bien qu'aucune TMI linguale recensée dans la littérature n'ait récidivé.

En cas de doute quant à la prise en charge de ces lésions, il semble intéressant de se tourner vers le réseau « NETSARC » dont il existe plusieurs centres en Franc

Bibliographie

1. Chakroun A, Achour I, Charfeddine I, Mnejja M, Hammami B, Ghorbel A. Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires cervico-faciales. *J Tun ORL*. 2014;(31):56-60.
2. Dr Le Pelletier. Examen de lames communiquées par le Dr François Le Pelletier, Praxea diagnostics, Massy (non publié). Hôpital Cochin, Port Royal ; 2020. Report No.: H201027018.
3. Liste anticorps histo disponibles laboratoire cap.pdf [Internet]. [Cité 12 mai 2021]. Disponible sur :
https://www.laboratoirecap.com/images/pdf/liste_anticorps_histo_disponibles_laboratoire_cap.pdf
4. Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now ? *J Clin Pathol*. 2008;61(4):428-37.
5. Marie-Cardine A, Berrebi D, Orbach D. Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires localisées de l'enfant : recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*. 2011;98(2):209-16.
6. Laredo JD, Wybier M, Petrover D, Touraine S, Larousserie F, Vanel D, éditeurs. Imagerie rhumatologique et orthopédique. 5, Tumeurs osseuses et pseudo-tumeurs des tissus mous. Montpellier : Sauramps médical ;2016. XI-p. 3199-3714.
7. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. 427 p.
8. Jomaa W, Ziadi S, Trimeche M, Hammedi F, Ben Sorba N, Mokni M, et al. Tumeur myofibroblastique inflammatoire de la vessie. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(1):E4-6.
9. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KSJ. Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(5):707-22.
10. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK, Rubin BP, Dal Cin P, Pinkus JL, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK Oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol*. 2000;157(2):377-84.
11. Debiec-Rychter M, Marynen P, Hagemeijer A, Pauwels P. ALK-AT1C fusion in urinary bladder inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2003;38(2):187-90.
12. Debelenko LV, Arthur DC, Pack SD, Helman LJ, Schrupp DS, Tsokos M. Identification of CARS-ALK fusion in primary and metastatic lesions of an inflammatory myofibroblastic tumor. *Lab Invest*. 2003 ; 83(9):1255-65.
13. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale : de la clinique au traitement. Paris : Éditions Med'com. 2009. 416 p.

14. Essaket S, Hakkou F, Chbicheb S. Mucocèle de la muqueuse buccale. Pan Afr Med J [Internet]. 2020 [cité 2 juin 2021];35. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335251/>
15. Kato M, Masui S, Kanda H, Arima K, Shiraiishi T, Sugimura Y. Successful preservation of the bladder in a case of inflammatory myofibroblastic tumor with the diagnostic efficacy of ALK/p80 immunohistochemistry and FISH analysis : case report and review of the literature. Urology Case Reports. 2017;11:19-21.
16. Paiano S. Les pseudotumeurs [Internet]. Conseil d'Immunologie et d'allergologie paiano. 2021 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.immunologie-allergologie-paiano.ch/immunologie-geneve/pseudotumeurs/>
17. tumeur myofibroblastique inflammatoire du poumon. In : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=pseudotumeur%20inflammatoire%20myofibroblastique>
18. Piroth' L, Menecierl P, Charvillatz L, Naouri A, Kistermanl J. Approche diagnostique et thérapeutique du granulome plasmocytaire du poumon. A propos d'un cas d'évolution favorable sous antibiotiques. La Revue de Médecine Interne. 1996;17(8):670-6745.
19. Belknap AN, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM, Fitzpatrick SG. Oral verruciform xanthoma : a series of 212 cases and review of the literature. Head Neck Pathol. 2020;14(3):742-8.
20. Steff M, Maillard H, Wastiaux H, Prophette B, Celerier P. Histiocytome congénital : une lésion bénigne. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2009;136(3):269-72.
21. Menditti D, Laino L, Mezzogiorno A, Sava S, Bianchi A, Caruso G, et al. Oral benign fibrous histiocytoma : two case reports. Cases J. 2009;2:9343.
22. Saïji E, Guillou L. Tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques de la tête et du cou. Annales de pathologie. 2009;29(4):335-46.
23. Akhtar K, Hasan SA, Sherwani RK, Ahmad M. Fibrosarcoma of the gingiva : an unusual presentation. Oman Med J. 2016;31(4):312-4.
24. Ide F, Shimoyama T, Horie N. Sclerosing inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue : an immunohistochemical and ultrastructural study. Oral Oncology. 2000;36(3):300-4.
25. Gleizal A, Ranchere-Vince C, Beziat JL. Inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue : a case report. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007;45(5):423-4.
26. Lourenço SV, Boggio P, Nico MMS. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue : report of an unusual case in a teenage patient. Dermatol Online J. 2012;18(5):6.
27. Yucel Ekici N, Bayindir T, Kizilay A, Aydin NE. Inflammatory myofibroblastic tumor : a rare tumor in the tongue. Case Rep Otolaryngol. 2013;2013:e787824.

28. Caporalini C, Moscardi S, Tamburini A, Pierossi N, Di Maurizio M, Buccoliero AM. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue : report of a pediatric case and review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018;37(2):117-25.
29. Narayanappa H, Low TH (Hubert), Vargas Calderon AC, Selinger C, Gupta R. Inflammatory myofibroblastic tumours of the head and neck. *Pathology.* 2018;50(3):356-8.
30. Brooks JK, Nikitakis NG, Frankel BF, Papadimitriou JC. Oral inflammatory myofibroblastic tumor demonstrating ALK, p53, MDM2, CDK4, pRb, and Ki-67 immunoreactivity in an elderly patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(6):716-26.
31. Andrade NN, Mathai PC, Kamil R, Aggarwal N. Inflammatory myofibroblastic tumour : a case report and a clinical update. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2017 ;7(3):219-22.
32. Bihl LT, Sood R, Gugger M, Abril F. Tumeur ou inflammation ? *FMS.* 2021 ;21(0506) :100-2.
33. Debonis SA, Bongiovanni A, Pieri F, Fausti V, De Vita A, Riva N, et al. ALK-negative lung inflammatory myofibroblastic tumor in a young adult : a case report and literature review of molecular alterations. *Medicine.* 2021;100(20): e25972.
34. Bridge JA, Kanamori M, Ma Z, Pickering D, Hill DA, Lydiatt W, et al. Fusion of the ALK Gene to the Clathrin Heavy Chain Gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol.* 2001;159(2):411-5.
35. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CDM. Inflammatory myofibroblastic tumor : comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(4):509-20.
36. Jiang YH, Cheng B, Ge MH, Cheng Y, Zhang G. Comparison of the clinical and immunohistochemical features, including anaplastic lymphoma kinase (ALK) and p53, in inflammatory myofibroblastic tumours. *J Int Med Res.* 2009;37(3):867-77.
37. Chun YS, Wang L, Nascimento AG, Moir CR, Rodeberg DA. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor : anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis. *Pediatric Blood & Cancer.* 2005;45(6):796-801.
38. Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KSJ, Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic Tumor. *Mod Pathol.* 2001;14(6):569-76.
39. Essais cliniques sur Tumeur myofibroblastique inflammatoire : Crizotinib - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03874273>
40. Groupe sarcome Français. NetSarc-ResOs - Réseaux de référence Clinique [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://netsarc.sarcomabcb.org/>

41. RCP-Formulaire-sarcome-os-tissus-mous-VF-122018.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2022].
Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/02/RCP-Formulaire-sarcome-os-tissus-mous-VF-122018.pdf>
42. Zafrani L, Monneret G. Comprendre la cytométrie en flux. Méd Intensive Réa. 2017;26(6):517-22.

Table des figures

Figure 1 : Schéma localisant la lésion sur la face dorsale de la langue	5
Figure 2 : Photographies intra-buccales d'une tuméfaction linguale. A : vue de trois quarts, B : vue de profil et C : vue de face.....	5
Figure 3 : Photographies de la tumeur pendant la chirurgie d'exérèse. A : incision au sommet du nodule, B : pendant dissection	6
Figure 4 : Photographie de la tumeur après exérèse	6
Figure 5 : A : TMI (HEx120) : prolifération plurinodulaire mal limitée ; B : TMI (HEx120) : cellules de prolifération fusiformes ; C : TMI (HEx250), peu inflammatoire, petits noyaux ronds et sombres des lymphocytes.....	7
Figure 6 : A Coupe histologique d'une TMI (HE x120) : marquage positive pour l'AML ;.....	8
B Coupe histologique (HE x210) : marqueur Ki-67, index de prolifération faible (5 %).....	8
Figure 7 : A Code 8825/1 associé aux tumeurs myofibroblastique inflammatoire dans la CIM-O-3 ; B Structure du code morphologique de la CIM-O-3 ; C Chiffre du code précisant le comportement tumoral dans la CIM-O-3 ; D : Code indiquant la localisation tumorale dans la CIM-O-3	9
Figure 8 : TDM en coupe axiale d'une TMI vésicale	12
Figure 9 A : Coupe histologique de la TMI linguale décrite dans le cas clinique (H&E x 180) prolifération de cellules fusiformes. B : Coupe histologique de la TMI linguale décrite dans le cas clinique (H&E x 120) : stroma lâche et faible densité cellulaire.	13
Figure 10 : fibrome lingual	16
Figure 11 : Fibrome de la muqueuse buccale (H&E x 100) : faisceaux denses de fibres de collagène, fibroblastes et de fibrocytes et peu de cellules inflammatoires.....	16
Figure 12 : Lipome labial	17
Figure 13 : adipocytes bien différenciés et cellules fusiformes disposés dans un tissu conjonctif fibreux (H&E x 400).....	17
Figure 14 : Photographie intra-buccale d'un mucocèle	18
Figure 15 : Coupe histologique d'un mucocèle par extravasation (H&E x 40).....	18
Figure 16 : Photographie d'un xanthome verruqueux lingual	21
Figure 17 : Histologie d'un xanthome, montrant des cellules avec de larges plages d'inclusions lipidiques, (H&E x 10).	21
Figure 18 : Photographie au cours de l'exérèse d'un histiocytome bénin.....	22
Figure 19 : Coupe histologie d'un histiocytome (H&E x 20).....	22
Figure 20 : Fasciite nodulaire de la muqueuse labiale	23

Figure 21 : Coupe histologique d'une fasciite nodulaire ((H&Ex400)	23
Figure 22 : Rhabdomyosarcome lingual chez une enfant de 8 ans.....	25
Figure 23 : Rhabdomyosarcome pléomorphe (HE x200)	25
Figure 24 : léiomyosarcome de la partie mobile de la langue	26
Figure 25 : Coupe histologique d'un léiomyosarcome, (H&E×20)	26
Figure 26 : Fibrosarcome maxillaire chez une patiente de 22 ans.....	27
Figure 27 : Cellules fusiformes disposées en chevrons (H&E, ×40).....	27
Figure 28 : Sarcome myofibroblastique inflammatoire localisé sur le bord latéral gauche de la langue	29
Figure 29 : Coupe histologique d'un sarcome myofibroblastique de bas grade montrant les cellules à noyaux fusiformes, hyperchromatiques et atypiques (H&E, ×40)	29
Figure 30 : Liposarcome maxillaire.....	30
Figure 31 : Liposarcome bien différencié : marquage nucléaire pour CDK4 (H&E, ×20)	30
Figure 32 : Proposition d'un guide clinique afin de différencier les TMI d'autres lésions cliniquement similaires.....	31
Figure 33 : Flowchart et équation de recherche	33
Figure 34 Photographie d'une TMI non ulcérée.....	36
Figure 35 : Photographie d'une TMI ulcérée.....	36
Figure 36 : Cellules fusiformes et infiltrat inflammatoire (H&E, x400)	37
Figure 37 : Marquage positif pour l'AML (grossissement ×20)	38
Figure 38 : Position du gène ALK sur le <i>chromosome</i>	41
Figure 39 : Structure de la protéine ALK	42
Figure 40 : Organigramme illustrant la démarche diagnostique	44
Figure 41 : Organigramme aidant à la prise en charge médicamenteuse	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Définitions clinique et histologique du fibrome et éléments de différenciation avec les TMI	16
Tableau 2 : Définitions clinique et histologique du lipome et éléments de différenciation avec les TMI	17
Tableau 3 : Définitions clinique et histologique du mucocèle et éléments de différenciation avec les TMI.....	18
Tableau 4 : Définitions clinique et histologique du granulome plasmocytaire et éléments de différenciation avec les TMI	20
Tableau 5 : Définitions clinique et histologique du xanthome et éléments de différenciation avec les TMI.....	21
Tableau 6 : Définitions clinique et histologique de l'histiocytome et éléments de différenciation avec les TMI	22
Tableau 7 : Définitions clinique et histologique de la fasciite nodulaire et éléments de différenciation avec les TMI.....	23
Tableau 8 : Définitions clinique et histologique du rhabdomyosarcome et éléments de différenciation avec les TMI.....	25
Tableau 9 : Définitions clinique et histologique de le léiomyosarcome et éléments de différenciation avec les TMI.....	26
Tableau 10 : Définitions clinique et histologique du fibrosarcome et éléments de différenciation avec les TMI	27
Tableau 11 : Définitions clinique et histologique du sarcome myofibroblastique et éléments de différenciation avec les TMI	29
Tableau 12 : Définitions clinique et histologique de le liposarcome et éléments de différenciation avec les TMI	30
Tableau 13 : Revue de littérature systématique : cas de tumeurs fibroblastiques inflammatoires linguales.....	34
Tableau 14 : Marquages immunohistochimiques recensés dans les articles de la revue de littérature	38

Annexes

Principe de l'immunohistochimie (IHC) :

L'IHC consiste à détecter et localiser une protéine (ou autre antigène) dans un tissu. Son principe repose sur la reconnaissance d'un antigène par un anticorps et la révélation de ce complexe anticorps-antigène grâce à un marquage de l'anticorps par un fluorochrome. Les anticorps utilisés peuvent être polyclonaux ou monoclonaux.

Les anticorps polyclonaux sont produits par différents plasmocytes et reconnaissent divers antigènes d'une protéine d'intérêt. Un anticorps monoclonal correspond à une population d'anticorps identique dirigée contre le même site antigénique d'une protéine.

La spécificité des anticorps monoclonaux est supérieure à celle des anticorps polyclonaux, mais leur sensibilité peut être inférieure.

Il existe principalement deux méthodes d'IHC : la méthode directe, qui permet la coloration du complexe antigène-anticorps en une étape, en utilisant un anticorps marqué (couplé à un fluorochrome). Et la méthode indirecte, qui se fait en deux étapes : un anticorps secondaire (marqué) va se fixer au complexe antigène-anticorps principal. Cette méthode permet une meilleure sensibilité.

Principe de l'hybridation fluorescente in situ (FISH) :

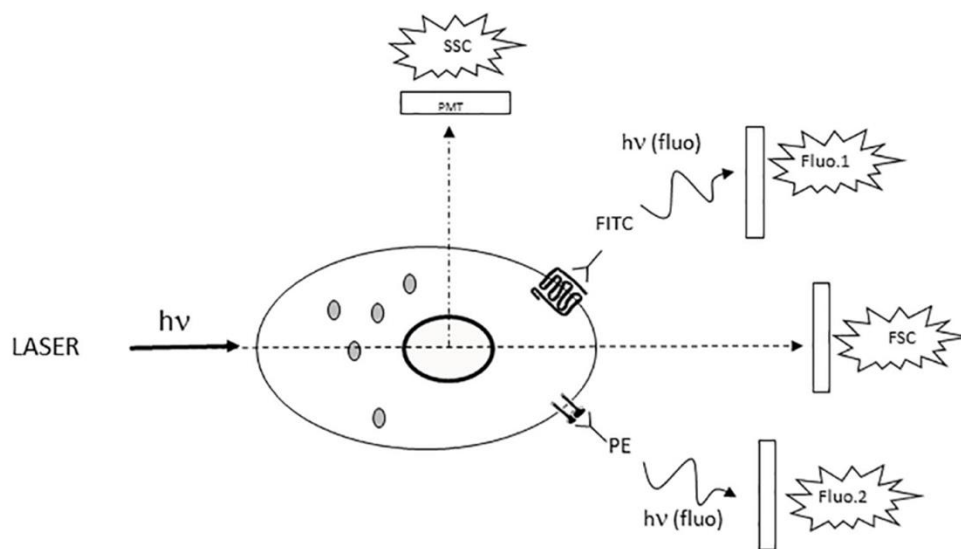
La FISH est une méthode permettant de détecter des anomalies au niveau de séquences d'ADN cibles dans une cellule isolée ou un tissu. Pour cela, une sonde capable de s'hybrider avec une séquence d'ADN est utilisée. Celle-ci est marquée par un fluorochrome, de façon à pouvoir être détectée facilement. Après révélation de la sonde, le marquage met en évidence la localisation de la séquence d'ADN recherchée.

Principe de la cytométrie en flux (CMF) :

La CMF est une méthode d'analyse permettant de caractériser et de compter les cellules (ou particules) en suspension dans un fluide. Les cellules en suspension dans le liquide passent une à une dans un faisceau laser. La diffusion de la lumière est dépendante des caractéristiques de la cellule (taille, contenu de la cellule ou expression de molécules de surface). La lumière du laser peut également exciter des fluorochromes préalablement couplés à des anticorps capables de reconnaître et de se fixer à certaines protéines. Un système de filtre et de photomultiplicateur va permettre de

collecter la lumière propre à chaque fluorochrome et de la quantifier (figure 43). Il sera alors possible d'évaluer si une molécule est présente à la surface de telle ou telle cellule et également de donner l'intensité de son expression. En cas d'absence de la molécule, aucun anticorps ne se fixe et il n'y a pas de signal fluorescent correspondant.

Figure 40 : Schéma explicatif de la cytométrie en flux



Source : (42)12/06/2024 15:35:00

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Ihsène TAÏHI

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université Paris Cité

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Tumeur myofibroblastique inflammatoire linguale : cas d'une enfant de 13 ans et revue systématique de la littérature

Claire De Rosnay. Tumeur myofibroblastique inflammatoire linguale : cas d'une enfant de 13 ans et revue systématique de la littérature. 2022. 59 p.: ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 51-54.

Sous la direction de Mme le Docteur Ihsène Taihi

Université Paris Cité
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris