

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 121/10

LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN PRIMITIF DE L'OVAIRE (A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/09/2010

PAR

Mme. KARIMA TABAKH

Née le 01 Mars 1984 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome B diffus à grandes cellules - Ovaire - Primitif - EBV

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. CHAARA HEKMAT.....	} JUGE
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme. BOUGUERN HAKIMA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur assistant d'Anatomie pathologique	

Plan

I.Introduction	3
II.Observation clinique	4
III.Discussion	11
1.Définition des lymphomes malins non Hodgkiniens	11
2.Données épidémiologiques et étiologiques	11
3.Classification OMS 2008 des lymphomes	14
4.Lymphomes extraganglionnaires	17
4.1.Définition	17
4.2.Particularités des LMNH extraganglionnaires de l'enfant	21
4.3.Lymphome ovarien primitif	25
4.3.1.Epidémiologie	26
4.3.2.Histogenèse	31
4.3.3.Présentation clinique.....	46
4.3.4.Etude paraclinique	49
a.Bilan diagnostique	49
b.Bilan d'extension	51
4.3.5. Aspects anatomopathologiques.....	54
a. Macroscopie	54
b. Histologie	55
c. Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire	58
4.3.6.Diagnostic différentiel.....	62
4.3.7.Traitement.....	67
4.3.8.Pronostic	70
4.3.9.Evolution	74

IV.Synthèse : particularités de notre observation	81
Résumé	85
V.Bibiographie	88

I. INTRODUCTION :

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) ont une fréquence croissante particulièrement les localisations extra-ganglionnaires ; parmi celles-ci, il y a une forme exceptionnellement rapportée, c'est l'atteinte ovarienne, en particulier primitive.

Les lymphomes ovariens sont des tumeurs rares (1,5% des cancers ovariens) qui se présentent sous la forme d'une masse pelvienne sans spécificité clinique, pouvant parfaitement être confondue avec les tumeurs épithéliales de l'ovaire, qui sont par ailleurs, les plus fréquentes chez l'adulte ; ou les tumeurs germinales chez l'enfant.

Plusieurs hypothèses physiopathogéniques ont été avancées pour expliquer et retenir le caractère primitif du lymphome ovarien et qui seront discutés dans ce travail.

A partir d'une observation de lymphome non hodgkinien ovarien primitif, nous avons revu et analysé la littérature pour dégager les principales caractéristiques des lymphomes non hodgkiniens ovariens (épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique et pronostique).

Nous discuterons également le rôle du virus d'Epstein Barr dans la genèse des lymphomes de l'enfant, en particulier le lymphome B diffus à grandes cellules.

II.OBSERVATION CLINIQUE :

CAS CLINIQUE DE L'ENFANT B.I...

Il s'agit d'une fillette de 13 ans qui était hospitalisée dans le service de gynécologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de FES pour masse abdomino-pelvienne.

Antécédents :

Il n'y avait pas d'antécédents pathologiques chirurgicaux ni médicaux particuliers.

A noter que la patiente n'avait pas encore eu ses premières menstruations.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à quatre mois avant son hospitalisation par l'installation de douleurs abdomino-pelviennes avec augmentation progressive du volume abdominal, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général sans signes de compression urinaire ou digestive.

L'examen clinique

L'examen clinique révélait une masse pelvienne arrivant à quatre travers de doigts au dessus de l'ombilic, bien limitée, dure, immobile par rapport aux deux plans superficiel et profond.

Le reste de l'examen clinique était sans particularité notamment les aires ganglionnaires qui étaient libres.

Le bilan para clinique :

Pour caractériser cette masse, une échographie abdomino-pelvienne et une IRM pelvienne ont été réalisées, et montraient une volumineuse masse abdomino-pelvienne sus vésicale refoulant la base de l'utérus dont elle est indépendante. Il s'agissait d'une masse ovale à limites nettes, tissulaire, hypointense en T1, de signal intermédiaire en T2 avec de larges cavités nécrotiques centrales (figure 1).

L'origine ovarienne était fortement suspectée vu l'absence d'individualisation de l'ovaire gauche.

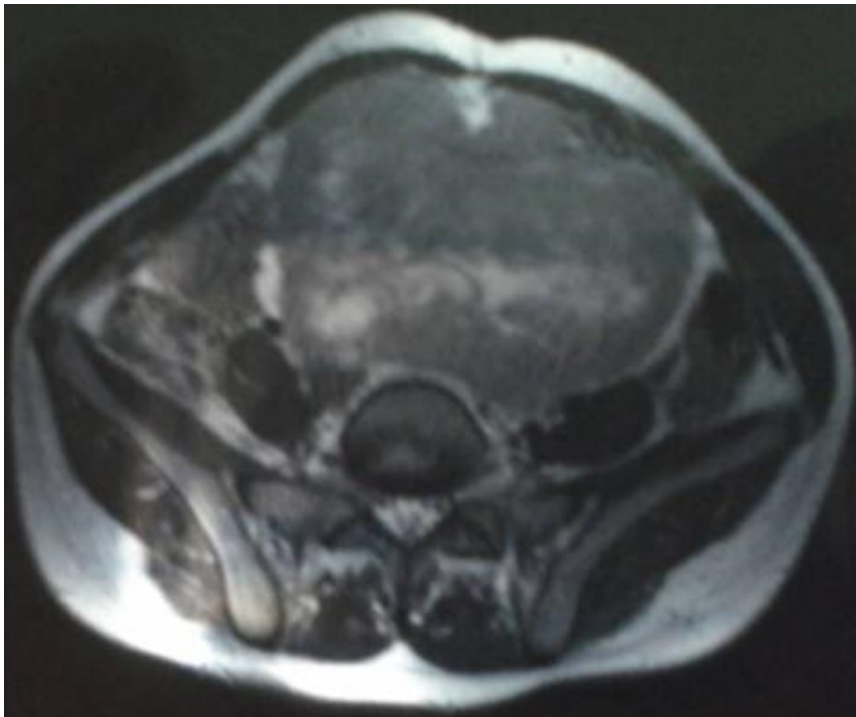


Figure 1 : IRM pelvienne montrant une volumineuse masse abdominopelvienne sus-vésicale.

A la lumière de ces données cliniques et radiologiques, une intervention chirurgicale a été décidée chez notre patiente comportant une annexectomie gauche avec de multiples biopsies péritonéales : grand épiploon, gouttières pariéto-coliques droite et gauche, sous diaphragmatique, de même qu'une biopsie de l'ovaire droit. L'exploration chirurgicale trouvait une volumineuse masse tissulaire largement nécrosée dont l'origine ovarienne droite peut être évoquée vu l'absence d'individualisation de l'ovaire gauche.

L'ensemble de la pièce opératoire et des prélèvements biopsiques réalisés ont été envoyés au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès.

A l'examen macroscopique, la pièce opératoire (Figure 2) comportait une masse ovale homogène charnue lobulée de consistance ferme mesurant 19 × 9,5 cm et pesant 1,2 kg, de couleur jaunâtre avec des remaniements hémorragiques.

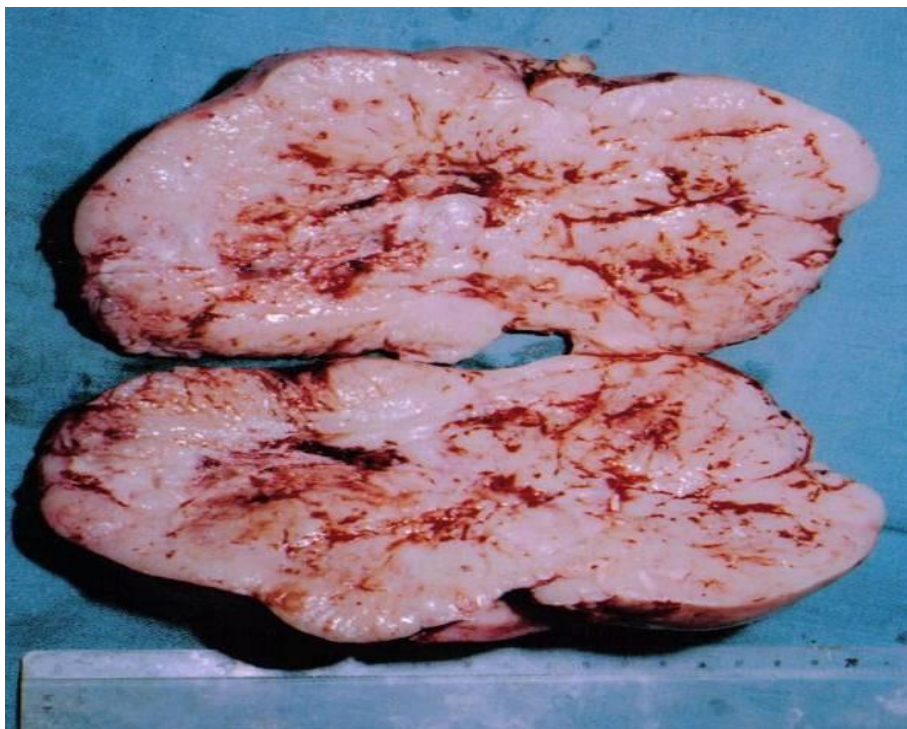


Figure 2: Tranche de section de la masse ovarienne montrant un aspect nodulaire avec des remaniements hémorragiques

L'examen histologique, après inclusion en paraffine, met en évidence une prolifération tumorale indifférenciée effaçant totalement le parenchyme ovarien disposé en nappes diffuses homogènes.

Elle est faite de cellules de grande taille monomorphe dyscohésives munies de noyaux arrondis nucléolés souvent en mitose s'entourant d'un cytoplasme abondant mal limité, L'index mitotique est élevé (figure 3).

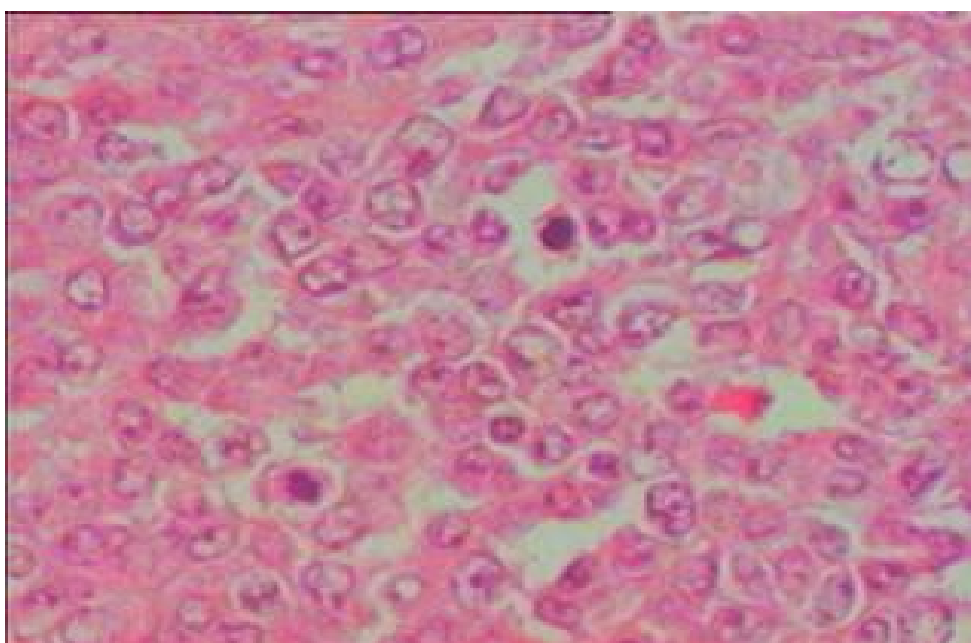


Figure 3 : Hémalun-éosine G \times 400. Cellules aux noyaux arrondis nucléolés en mitose s'entourant d'un cytoplasme abondant mal limité.

Cette prolifération n'envahissait pas la trompe.

Pour caractériser phénotypiquement cette tumeur, une étude immunohistochimique a été réalisée par la méthode peroxydase- antiperoxydase avec les anticorps anti-CD20, anti CD3, anti-CD10 (Immunotech) et cytokératine (KL1).

Un marqueur de prolifération Ki67 (Immunotech) a été également réalisé au vu de la présence d'un nombre élevé de mitoses.

Les cellules tumorales exprimaient intensément l'anticorps anti-CD20 (Figure 4) et étaient négatives pour les anticorps anti-CD3, anti-CD10 et anti-cytokératine (KL1).

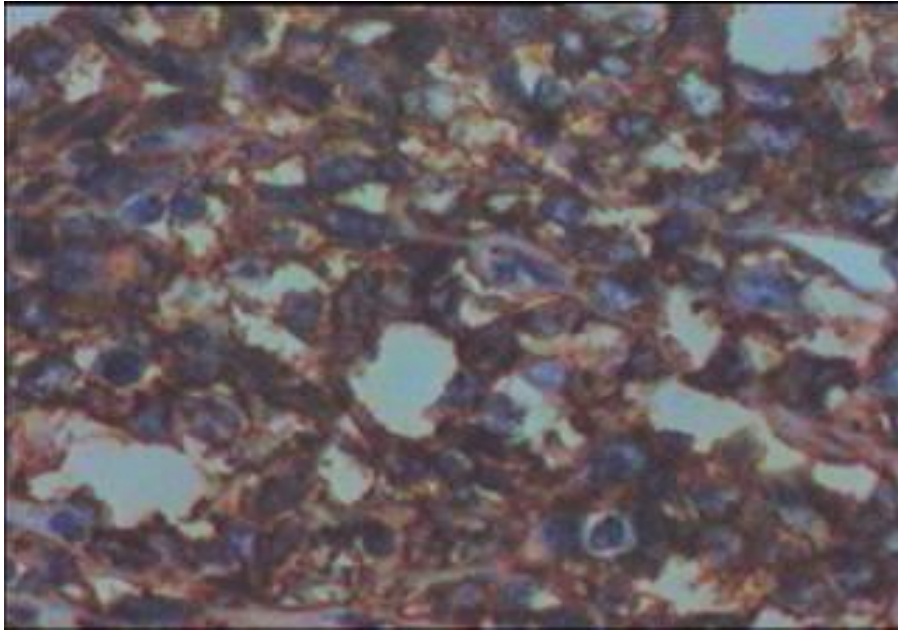


Figure 4: Expression intense de l'anticorps anti-CD20 par les cellules tumorales

Soixante pour cent (60%) des cellules tumorales étaient marquées par le marqueur de prolifération Ki67. (Figure 5)

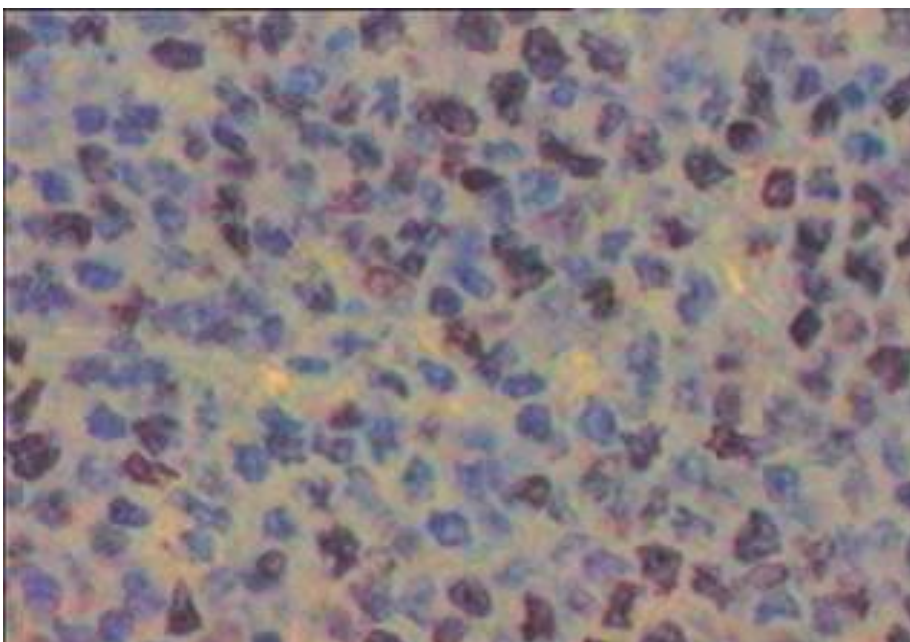


Figure 5: Marquage de 60% des noyaux par le Ki67

Par la même méthode peroxydase-antiperoxydase, nous avons recherché l'EBV (LMP1) qui marquait la plupart des cellules tumorales (60%) au niveau cytoplasmique. (Figure 6)

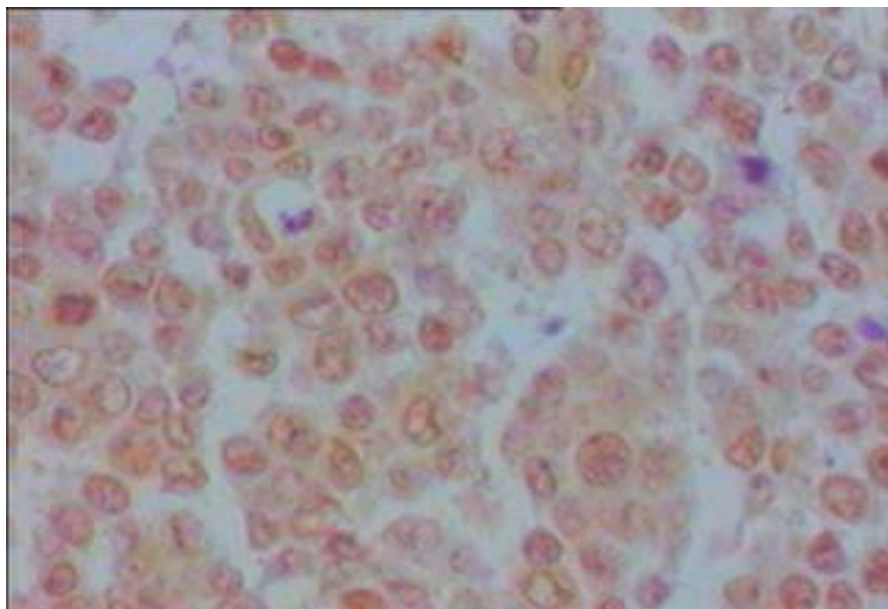


Figure 6 : Expression du LMP1 par les cellules tumorales

En conclusion, le diagnostic de LMNH diffus à grandes cellules de l'ovaire de phénotype B EBV positif a été retenu chez notre patiente.

Bilan d'extension :

Le bilan d'extension réalisé comportant une TDM thoracique et abdominale et une biopsie ostéomédullaire ne montrait pas d'autres localisations du lymphome ovarien connu.

Une chimiothérapie adjuvante post opératoire a été prescrite chez notre patiente en suivant le protocole CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, et Prednisone) en six cycles.

L'évolution était bonne avec un recul de 12 mois.

Conclusion :

Notre observation relate le cas d'un lymphome B diffus à grandes cellules EBV positif primitif de l'ovaire chez une fille de 13 ans.

Le caractère primitif du lymphome était retenu sur la négativité du bilan d'extension.

Le traitement comportait une chirurgie première suivie de six cycles de chimiothérapie

L'évolution était bonne avec un recul de 12 mois.

Résumé :

TABLEAU RESUMANT NOTRE OBSERVATION

ATCD gynécologiques	Pas encore eu ses premières menstruations
Age de la patiente	13 ans
Circonstances de découverte	-masse abdominopelvienne -pas de signes de compression digestive ou urinaire
Localisations au moment du diagnostic	-Ovaire gauche - Stade I selon St-Jude (Murphy)
Anatomie pathologique	LMNH de phénotype B diffus à grandes cellules EBV+
Traitement	-chirurgie (annexectomie gauche) + biopsies diverses -chimiothérapie : protocole CHOP
Evolution	Bonne avec un recul de 12 mois

III.DISCUSSION :

1.Définition des LMNH :

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des tumeurs malignes du tissu lymphoïde localisées au niveau des ganglions mais qui peuvent affecter tous les organes.

Les LMNH constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes B ou T.

En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur distribution anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe et ont une expression clinique et histologique très hétérogène.

2.Données épidémiologiques et étiologiques :

2.1.Epidémiologie:

- Ø L'augmentation de la fréquence des lymphomes non hodgkiniens, qui amorce un fléchissement, intéresse l'ensemble des pays du monde, même si elle est plus marquée dans les pays développés. Elle est également hétérogène quant aux types d'hémopathies lymphoïdes impliquées.
- Ø Ils sont un peu plus fréquents chez l'homme (60%) que chez la femme (40%).
[5]
- Ø On les retrouve à tous les âges de la vie, mais à chaque tranche d'âge la répartition histologique est différente.

Ø Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est un lymphome agressif de haut grade représentant 37% des LNH. [12]

Ø Les lymphomes s'observent à tout âge et les formes de l'enfant sont toujours des formes agressives, à grandes cellules dominées par le lymphome de Burkitt. [35 ; 39]

2.2. Etiopathogénie :

L'étiologie des LMNH est le plus souvent inconnue, mais de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle notamment les infections virales.

Un certain nombre de situations ont été décrites comme prédisposant à l'apparition d'un LMNH : [3 ; 4 ; 5]

- FACTEURS IMMUNITAIRES :

Ø Immunodéficiences congénitales : (syndrome de Wiscott-Aldrich, syndrome d'immunodéficiences combinées sévères...)

Ø Traitements immunosuppresseurs.

Les LMNH représentent 26% des cancers chez des patients soumis à une transplantation d'organe et recevant un traitement immunosuppresseur (Ciclosporine, Azathioprine). Les facteurs de risque essentiels sont représentés par la drogue immunosuppressive et l'intensité de l'immunodépression comme le suggère l'incidence élevée de LMNH chez les sujets recevant une thérapeutique immunosuppressive dans des indications autres que la greffe.

Ø Syndrome d'immunodéficiences acquises (SIDA) : 5 à 10% des patients infectés par le VIH développent un LMNH.

Ø Maladies auto-immunes (Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Goujerot-Sjögren, thyroïdite d'Hashimoto).

- FACTEURS INFECTIEUX :

Au-delà du VIH, d'autres virus favorisent la survenue d'un LMNH. Ces virus doivent avoir un tropisme pour les lymphocytes et la capacité de rester quiescents dans l'organisme après la primo-infection. Les deux virus les mieux connus sont le virus HTLV1 (Human-T- lymphocytes Virus) incriminé dans les lymphomes T, et l'EBV (L'Ebstein-Barr Virus) jouant un rôle dans le lymphome de Burkitt et le LBDGC du sujet âgé. En dehors des virus, on connaît aujourd'hui le rôle d'une bactérie, *Helicobacter Pylori*, dans l'émergence des lymphomes gastriques.

- FACTEURS CHIMIQUES :

Le domaine le plus exposé est celui de l'agriculture par l'utilisation des pesticides, les herbicides, les défoliants...

- FACTEURS PHYSIQUES :

Les populations ayant subi des radiations ionisantes sont considérées comme des populations ayant plus de risque de survenue de lymphome par rapport à la population générale.

- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Ø Alimentation riche en protéines animales et produits laitiers. [4]

Ø Facteurs professionnels (industrie du bois, du papier, du caoutchouc,...)

3. Classification des LMNH :

Ces dernières années, les progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (analyse du transcriptome et CGH arrays) ont permis de déterminer la signature moléculaire de certains lymphomes et ces données méritaient d'être incorporés dans la définition de certaines entités.

Depuis la classification OMS des tumeurs hématopoiétiques et des organes lymphoïdes, publiée en 2001 basée sur la description d'entités définies par un ensemble de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques, et grâce aux progrès de la biologie moléculaire et l'analyse du transcriptome ; la classification OMS 2008 vient compléter celle de 2001 en ajoutant d'autres variantes ou sous types d'entités reconnues. Elle reprenait, en la complétant, la « REAL classification ».

La classification publiée en 2001 devait être actualisée. En effet, depuis 2001, de nouvelles entités ont été décrites. D'autres proliférations, qui n'étaient considérées que comme des variantes ou sous-types d'entités reconnues, ont acquis un statut d'entité à part entière dans la classification 2008. [1]

Tableau 1 : Classification de l’OMS des lymphomes (2008)

<u>Lymphomes B</u>	<u>Lymphomes T</u>
<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique</p>	<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T Leucémie/Lymphome Lymphoblastique</p>
<p>Tumeurs développées à partir des cellules B matures</p> <p>Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire Leucémie prolymphocytaire Lymphome splénique de la zone marginale Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes) Leucémie à tricholeucocytes Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström) Myélome Maladie des chaînes lourdes (α, β, γ, μ) Plasmocytome solitaire osseux Plasmocytome extraosseux Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l’enfant) Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)</p> <p>Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané Lymphome du manteau Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique) Lymphome B riche en cellules T/histiocytes Lymphome B médiastinal (thymique) Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) Lymphome à grandes cellules du système nerveux central Lymphome intravasculaire</p>	<p>Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures</p> <p><i>Avec présentation le plus souvent leucémique</i> Leucémie prolymphocytaire Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+) Leucémie/Lymphome de l’adulte HTLV+ Leucémie à grands lymphocytes granuleux Lymphoprolifération chronique à cellules NK</p> <p><i>Avec présentation le plus souvent ganglionnaire</i> Lymphome T périphérique sans autre spécification Lymphome T angio-immunoblastique Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-</p> <p><i>Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire</i> Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal</p> <p>Lymphome T intestinal associé à une entéropathie Lymphome hépatosplénique Lymphoprolifération systémique EBV+ de l’enfant Lymphome d’allure hydroa vacciniiforme</p> <p><i>Avec présentation cutanée</i></p>

Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé

Lymphome à grandes cellules ALK+a
Lymphome plasmoblastique
Lymphome primitif des séreuses
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique
Lymphome de Burkitt
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Hyperplasie plasmocytaire
Prolifération de type mononucléose infectieuse
Lymphoprolifération polymorphe EBV+
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-

Mycosis fungoïde
Syndrome de Sézary

Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+
(lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
Lymphome primitif cutané gamma/delta
Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+
Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Prolifération monomorphe post-transplantation

4. LYMPHOMES EXTRAGANGLIONNAIRES

4.1 Définition

Le terme de lymphome évoque en premier lieu une pathologie ganglionnaire. Cependant, 25 à 40 % des lymphomes surviennent en dehors des ganglions, ce qui est compréhensible car une grande quantité de tissu lymphoïde existe dans certains organes, en particulier le tube digestif qui est le site le plus fréquent des lymphomes extra-ganglionnaires, suivi par l'anneau de Waldeyer et la peau. [13]

Les lymphomes primitifs extra ganglionnaires sont définis comme des lymphomes localisés qui apparaissent dans un tissu extra ganglionnaire avec ou sans envahissement des ganglions régionaux.

Ils posent des difficultés concernant le bilan d'extension, le diagnostic histologique et l'attitude thérapeutique (traitement local ou général).

Tous les organes peuvent être le siège d'un lymphome comme en témoignant des petites séries ou des cas isolés rapportés dans la littérature.

Les localisations extra-ganglionnaires de lymphome peuvent être isolées ou associées à la présence d'adénopathies et peuvent être, dans un grand nombre de cas, révélatrices de la maladie.

Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont : [8, 14]

Ø *Localisations digestives :*

Elles représentent 12,5% de l'ensemble des LNH et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires (36%). Dans les pays occidentaux, les localisations

gastriques sont le plus souvent rencontrées, suivies de celles du grêle et du col-rectum. [5]

Le lymphome développé à partir du tissu lymphoïde de l'estomac (lymphome gastrique de MALT) est le plus fréquent. La clinique est souvent aspécifique et les formes de découverte fortuite à l'occasion d'une endoscopie réalisée pour des symptômes de type dyspepsie sont fréquentes. Beaucoup plus rares sont les autres formes de lymphome : le lymphome T associé aux entéropathies, et en particulier à la maladie coéliqua, et la polypose lymphomatoïde qui correspond à une atteinte digestive du lymphome du manteau.

Ø Localisations oto-rhino-laryngées (ORL) :

C'est un siège extra-nodal fréquent des lymphomes. Le plus souvent, il s'agit d'une localisation au niveau de l'anneau de Waldeyer qui est la plus fréquente après la localisation digestive, l'infiltration pouvant être assez importante pour occasionner une gêne liée au syndrome obstructif. Plus rarement, associés à certains sous-types histologiques, il existe des lymphomes des cavités nasales et sinusiennes (lymphome de phénotype T/NK). Dans ces cas, la clinique est dominée par le symptôme d'obstruction nasale avec, le plus souvent, des lésions destructrices osseuses rapidement évolutives.

Enfin, au niveau ORL, il faut citer les lymphomes développés à partir des glandes salivaires (parotides et glandes salivaires accessoires) représentant 16% des tumeurs malignes de ces glandes et environ 5% de tous les lymphomes. Il s'agit le plus souvent de patients suivis antérieurement pour un syndrome de Sjögren pour lesquels le risque de développer un lymphome de la zone marginale est multiplié par 30 par rapport à la population non atteinte.

Ø *Localisations cutanées :*

Les localisations cutanées des lymphomes agressifs se présentent le plus souvent sous la forme de nodules rouges vifs, enchâssés dans le derme, évoluant vers l'ulcération. Par ailleurs, les lymphomes cutanées sont le plus souvent de phénotype T, les plus fréquents, sont représentés essentiellement par le mycosis fongoïde qui se manifeste initialement par des plaques érythémato-squameuses et qui peut évoluer vers des formes érythrodermiques, parfois associées à une atteinte sanguine (syndrome de Sézary).

Ø *Localisations cérébrales :*

Les manifestations cliniques sont aspécifiques, elles sont liées à la localisation tumorale au sein du parenchyme cérébral et à ses conséquences (hypertension intra- crânienne, épilepsie). On rapproche de ce type de lymphome les localisations oculaires, dont l'atteinte est souvent bilatérale, touchant l'uvée postérieure, la rétine et le nerf optique. En imagerie, il s'agit le plus souvent d'une lésion unique, siégeant dans la substance blanche.

Ø *Localisations hépatiques :*

Le plus souvent, il s'agit de la découverte d'une localisation secondaire dans le cadre du bilan d'extension. Plus rarement, il s'agit de lymphomes primitifs hépatiques, fréquemment de phénotype T exprimant le TCR γ . Ces pathologies sont fréquemment associées à un syndrome d'activation macrophagique.

Ø *Localisations mammaires :*

Sont rares représentant 2% des lymphomes extra-ganglionnaires et 0,5% des tumeurs malignes mammaires

Classiquement, il s'agit d'une masse isolée très volumineuse, d'évolution rapide, inhabituelle pour un cancer du sein. Il faut retenir de ce type de localisation le risque d'atteinte méningée associée.

Ø Localisations rénales :

Le plus souvent, il s'agit d'une découverte radiologique avec un gros rein infiltré, parfois bilatéral. Sur les examens d'imagerie, il est impossible de faire le diagnostic différentiel avec un cancer primitif du rein, même si l'envahissement des vaisseaux rénaux est rare dans les lymphomes. La révélation clinique est aspécifique, avec parfois des symptômes obstructifs ou une hématurie isolée.

Ø Localisations testiculaires :

Il s'agit le plus souvent d'une forme primitive testiculaire avec un gros testicule unilatéral d'évolution rapide ; une orchidectomie à visée diagnostique est réalisée, les marqueurs habituels du cancer du testicule étant négatifs. Là aussi, le risque d'atteinte méningée associée est important.

Ø Localisations osseuses :

Les localisations primitives osseuses sont peu fréquentes. Il s'agit le plus souvent de patients ayant des douleurs d'horaire inflammatoire, évoluant depuis plusieurs semaines ou quelques mois. La radiographie standard, voire la tomodensitométrie, sont souvent mises en défaut et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de prédilection pour orienter le diagnostic.

Ø Localisations pulmonaires :

Les localisations secondaires pulmonaires sont relativement fréquentes alors que les lymphomes primitifs sont rares représentant seulement 3% des lymphomes extra-ganglionnaires ; dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent de lymphomes

développés à partir du tissu lymphoïde muqueux associé aux bronches. Il n'y a pas de symptômes cliniques spécifiques, et les anomalies radiologiques ressemblent à un lâcher de ballon métastatique.

Ø *Localisations spléniques :*

Très fréquente, l'atteinte splénique peut être isolée, plus particulièrement dans certains sous-types histologiques (lymphome de la zone marginale [dans ce cas, des douleurs modérées ou une pesanteur de l'hypocondre gauche sont fréquentes]).

Ø *La localisation ovarienne*, primitive comme dans notre cas, représente le site le plus fréquemment atteint par les LNH dans le tractus génital féminin. Le plus souvent, il s'agit d'un lymphome de Burkitt endémique ou sporadique, surtout chez l'enfant, ou d'un LBDGC chez l'adulte ; les autres sous types histologiques sont extrêmement rares. [15]

4.2.Particularité des LMNH chez l'enfant et l'adolescent:

Les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant représentent un groupe hétérogène de lymphoproliférations malignes qui se distinguent de ceux de l'adulte par plusieurs points : [9 ; 17]

Ø Leur aspect histologique toujours diffus et de haut grade de malignité (seulement 1 % de LNH de bas grade).

Ø Leur présentation clinique habituellement extra-ganglionnaire.

Ø Leur agressivité évolutive avec une croissance tumorale très rapide et une dissémination précoce régionale et à distance, en particulier dans la moelle osseuse et système nerveux central, impliquant une prise en charge diagnostique et thérapeutique dans un contexte d'urgence.

Ø Les LNH surviennent habituellement chez les enfants sans terrain pathologique particulier. Cependant leur risque de survenue est augmenté chez des enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, tel que l'ataxie télangiectasique, le syndrome de Wiscott-Aldrich, les transplantations d'organes ou le sida.

Ø Les principales entités de LNH se répartissent chez l'enfant en : [18]

1. lymphomes de Burkitt classique et variants (avec différenciation plasmocytoïde et Burkitt atypique/Burkitt-like): ils représentent 80–85 % des lymphomes B de l'enfant; soit 40 % environ de l'ensemble des lymphomes de l'enfant.
2. lymphomes B diffus à grande cellule (LBDGC) représentent 10–15 % des lymphomes B.
3. lymphomes lymphoblastiques (environ 30 % de l'ensemble des lymphomes de l'enfant) : majoritairement de phénotype T.
4. lymphomes anaplasiques à grande cellule (environ 15 % de l'ensemble des lymphomes de l'enfant) : le plus souvent de phénotype T et ALK+.

Epidémiologie : [17]

Les LNH représentent environ 10% de tous les cancers pédiatriques et sont habituellement les troisièmes par ordre de fréquence après les tumeurs cérébrales et les leucémies.

L'incidence est d'environ 1/100000 enfants. Cependant, ils existent des variations géographiques qui concernent la fréquence en général et la répartition des différentes sous groupes histologiques.

Les lymphomes peuvent se voir à tout âge, mais sont exceptionnels avant 2 ans. L'âge moyen est de 7 ou 8 ans. Les garçons sont plus touchés que les filles, en particulier dans les lymphomes de Burkitt, avec un sexe ratio supérieur ou égal à 3/1.

La fréquence des lymphomes à grandes cellules augmente nettement à partir de 15 ans.

Les différentes entités :

Le tableau suivant montre les principaux types histologiques de lymphomes de l'enfant et de l'adolescent, par ordre de fréquence, avec leurs caractéristiques cyto-histologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques (Tableau 2).

Tableau 2 : caractéristiques cyto-histologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques des principaux lymphomes de l'enfant

Type de lymphome	Burkitt	Non Burkitt			
		Lymphoblastique		B à grandes cellules	Grandes cellules anaplasiques
HISTOLOGIE Architecture	Diffuse Aspect en ciel étoilé (présence de macrophages)	Diffuse		Diffuse	Infiltration des sinus sous-capsulaires
Cellules	Taille moyenne Non cohésives Mitoses nombreuses	Taille moyenne		Grande taille	Volumineuse Erythrophagocytose Mitoses nombreuses
Cytoplasme	Peu abondant Très basophile Souvent vacuolé	Peu abondant Pâle		Basophile	Abondant et clair
Noyau	Rond Plusieurs nucléoles Chromatine réticulée	Convoluté ou non Un seul nucléole Chromatine finement dispersée		Clivé ou non, vésiculaire Nucléole distinct souvent adhérent à membrane nucléaire	Irrégulier Claire Volumineux Nucléoles
Immuno-phénotype	B mature	T précurseur	B précurseur	B mature	T périphérique ou « nul »
Marqueurs	CD20+, CD79a+, Sig+ (IgM, ou) CD19, 22, 24+ CD10+/- Bc16+, bc12- Ki67 ~ 100%	TdT+, CD7+ CD3 (cytopl.) CD2+/-, CD1a+/- CD4+, CD8+ ou CD4- CD8-	TdT+ CD19+, CD79a+ IgS-, cMu+/- CD20+/- CD10+/- HLA-	CD20+, CD79a+ Sig+, CD10+/-, Bc1-2+/- Ki67 variable (< 95 %)	CD30 (= BerH2 ou Kil) + EMA+ CD3+/-, TIA-1+, CD2 CD4+/-
Cytogénétique	t(8 ;14) (q24 ; q32) t(8 ;22) (q24 ; q11) t(2 ; 8) (q12 ; q24) réarrangent de c-myc	Quelques cas t(7,14) (gènes récepteurs) et 1, 8, 10, 11 ou 12	Quelques cas identiques aux LAL	Quelques cas t(8 ;14) (q24 ; q32) t(3 ;22)	Région 5p35 t(2 ; 5)(p23 ; q35), t(1 ; 5) (PCR : transcrit NPM-ALK immunohistochimie : anticorps ALK)

4.3.Le lymphome ovarien primitif :

[Références : 20 ; 21 ; 22 ; 23 ; 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29 ; 30 ; 31 ; 32 ; 33 ; 34 ; 35 ; 36 ; 37 ; 38 ; 39 ; 40 ; 41 ; 42]

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) peuvent intéresser les voies gynécologiques, et l'ovaire est l'un des sites anatomiques le plus fréquemment impliqué.

La participation de l'ovaire dans les processus lymphomateux est rare. Une telle implication peut se produire de deux façons, soit primitive ou secondaire, et les localisations ovariennes constituent le plus souvent l'extension à l'ovaire d'un lymphome diffus.

Les lymphomes ovariens primitifs sont des tumeurs rares, elles représentent 0,5% des lymphomes non hodgkiniens et 1,5% des cancers ovariens.

Il est important de distinguer les lymphomes strictement localisés à l'ovaire et/ou aux premiers ganglions tributaires, des atteintes ovariennes qui même si elles sont révélatrices de la maladie sont le fait de formes évoluées, car le pronostic est totalement différent.

Il est parfois difficile de déterminer si les lymphomes de l'ovaire sont primitifs ou secondaires. La définition du lymphome ovarien primitif a été un sujet controversé depuis des années. En 1994, Skodras et al, sur la base des données provenant de 15 cas de lymphome ovarien primitifs, ont proposé que la désignation d'un lymphome ovarien primitif devrait exiger ce qui suit:

(1) Il y a présence d'une masse ovarienne, limitée à un ou aux deux ovaires, le lymphome doit être considéré comme un primitif de l'ovaire, même si ce n'est que la participation microscopique des ganglions lymphatiques est détecté. Talerman

ajoute que si une propagation locale aux structures adjacentes de l'ovaire est présente, cela ne devrait pas empêcher le diagnostic.

(2) Les vastes procédures per- et post-opératoires ne montrent aucun signe de lymphome dans le reste du corps. [32]

Les aspects histologiques des lymphomes ovariens sont généralement similaires à ceux observés dans les sites extra ovariens. Les LNH à cellules B et à cellules T peuvent survenir dans les ovaires, mais les lymphomes B sont les plus fréquemment décrits.

4.3.1.Épidémiologie des lymphomes ovariens :

a. Place des lymphomes parmi les tumeurs ovariennes :

Ø Le cancer de l'ovaire représente en occident la première cause de décès parmi les tumeurs malignes d'origine gynécologique.

Ø Sur le plan anatomopathologique, 90% des cancers de l'ovaire sont des tumeurs épithéliales. Les 10% restant sont représentés essentiellement par les tumeurs germinales, les tumeurs des cordons sexuels et du stroma et les tumeurs métastatiques.

Ø Les tumeurs malignes de l'ovaire représentent chez l'enfant de moins de 15 ans seulement 3% de tous les cancers, tous les types histologiques peuvent être rencontrés mais la répartition est très différente de celle de l'adulte puisque environ deux tiers de ces tumeurs sont des tumeurs germinales, tératomes surtout, beaucoup plus rarement dysgerminome, le reste étant formé de quelques tumeurs du stroma ovarien, davantage que de tumeurs épithéliales, exceptionnelles avant l'âge de 15 ans.

Ø La fréquence des lymphomes parmi les tumeurs ovariennes, tout âge confondu est exceptionnelle.

Ø Chez l'adulte, la fréquence varie selon les auteurs de 0 à 7,5%.

̄ Johnson et Soule (1958) ne retrouvent qu'un seul cas de lymphome sur 1269 cas de tumeurs ovariennes. Dans cette étude, la fréquence des lymphomes ovariens est de 0,08%.

̄ Woodruff et coll. (1963) rapportent que sur les 10000 dernières autopsies réalisées, on retrouve 41 cas de lymphomes, et parmi ceux-ci 3 ou 7% d'atteinte ovarienne. [40]

Ø Chez les enfants (moins de 15 ans), elle serait d'environ 1 à 2%.

̄ Zucher rapporte une étude de Norris et Jensen :

è Sur 194 tumeurs ovariennes, aucun cas de lymphome n'est retrouvé avant 10 ans, 2 cas de lymphome sont notés de 10 à 14 ans (1,03%) et 8 cas relevés de 15 à 19 ans. [22]

b. Fréquence des localisations ovariennes des lymphomes :

La fréquence des lymphomes ovariens est difficile à préciser en raison de sa rareté et du petit nombre des cas publiés.

Ø En 1940, Sugarbaker et Craver trouvent un cas de lymphome ovarien de localisation secondaire sur 196 cas de lymphomes de types divers.

Ø En 1942, Stout ne retrouve aucune atteinte ovarienne parmi 218 cas de lymphomes.

- Ø En 1952, Lucia et coll. retrouve 2 cas d'envahissement ovarien sur 11 cas de lymphomes.
- Ø En 1957, Johnson et Soule, retrouvent lors de la réalisation de 43 nécropsies de femmes atteintes d'un lymphome, 13 cas d'envahissement des organes pelviens (3 utérus, 2 diffus, 8 ovariens). Aucun n'a eu de manifestation clinique gynécologique.
- Ø En 1958, Nelson et coll. exposent 6 cas de lymphomes ovariens : aucun n'est primitif.
- Ø En 1963, Woodruff et coll. compulsant le registre des tumeurs ovariennes de la Société Américaine de Gynécologie, trouvent 35 cas de lymphome ovarien sur une série de 10000 autopsies. Aucun n'avait été primitif.
- Ø Lathrop et coll. retrouvent 23 cas d'atteinte ovarienne sur 105 cas de lymphomes.
- Ø En 1972, Freeman et coll., dans l'étude de 1467 cas de lymphomes avec localisations extra nodales (qui représentent 24% de tous les lymphomes), sur 689 (47%) qui sont des femmes, ils ne retrouvent que deux cas avec une localisation primitive ovarienne.
- Ø En 1974, Chorlton et coll. retrouvent 19 localisations ovariennes sur 9500 femmes porteuses d'un lymphome.
- Ø En 1990, Liang et coll. retrouvent sur 419 cas de lymphomes féminins, 7 cas de lymphomes ovariens associés à d'autres localisations extra ganglionnaires (1,67%) et seulement un cas de lymphome ovarien isolé (0,2%).

Le tableau suivant résume les fréquences des atteintes ovariennes (primitives ou secondaires) lors des lymphomes (tableau 3) :

Tableau 3 : Fréquences des atteintes ovariennes primitives ou secondaires lors des lymphomes

Auteurs	Nombre de lymphomes	Nombre d'atteintes ovariennes parmi les lymphomes	Pourcentages de lymphomes ovariens
Sugarbaker, 1940	196	1	0,5
Stout, 1942	218	0	0
Woodruff, 1963	10000	35	0
Freeman, 1972	689	2	0,3
Chorlton, 1974	9500	19	0,2
Liang, 1990	419	7	1,5

On retiendra que sur les études portant sur un grand nombre de cas, la fréquence du lymphome ovarien représente en général, moins de 1%, encore plus rare est donc l'atteinte primitive ovarienne.

Comme on peut le voir, qu'il s'agit de localisations primitives ou secondaires, les ovaires sont rarement concernés par les proliférations lymphoïdes. Cette notion est modifiée par les données de la pathologie géographique.

c. Revue de la littérature des lymphomes non hodgkiniens ovariens:

A côté d'observations ponctuelles, seules quelques séries constituées de peu de cas permettent de mieux étudier les données épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques de ces localisations lymphomateuses. Il s'agit des séries suivantes:

Ø WOODRUFF et coll. (1963) : étude de 35 cas de lymphomes ovariens (L.O) provenant du registre des tumeurs ovariennes de la Société Gynécologique Américaine (délai non précisé).

Ø CHORLTON et coll. (1974) : étude de 19 cas de L.O de l'Institut d'Anatomopathologie des Forces armées de Washington (délai non précisé).

Ø ROTMENSCH et coll. (1982) : étude de 20 cas de L.O provenant du registre des tumeurs ovariennes et du laboratoire de pathologie gynécologique de l'hôpital J.Hopkins (Maryland USA) (délai non précisé).

Ø OSBORNE et coll. (1983) : étude de 42 cas de L.O dont l'origine est triple : celle des dossiers du Dr Robert E.Scully, celle de l'hôpital général de Boston (Massachusetts) et celle de l'hôpital Anderson au Texas (délai non précisé).

Ø FOX et coll. (1988) : étude de 34 cas de L.O provenant de la liste des tumeurs ovariennes du Collège Royal des Gynécologues-Obstétriciens (Manchester) (délai non précisé).

Ø MONTERROSO et coll. (1993) : étude de 39 cas prévenant de l'Institut National du Cancer et de l'Institut National de la Santé (Maryland, USA) de 1953 à 1991 : soit un cas par an.

d . Caractéristiques épidémiologiques des lymphomes ovariens :

- *L'âge moyen* des lymphomes ovariens est beaucoup plus jeune que celui des autres tumeurs ovariennes (qui est de 45-50 ans) et que celui des lymphomes non hodgkiniens extra-ovariens (qui est de 50-55 ans).

Il serait pour la plupart des auteurs de 30-35 ans [34] avec des extrêmes :

- ∅ De 18 mois à 73 ans dans l'étude de Woodruff et coll. [40]
- ∅ De 7 mois à 59 ans dans celle de Chorlton et coll. [70]
- ∅ De 18 mois à 73 ans dans celle de Rothschild et coll. [40]
- ∅ De 3 mois à 74 ans dans celle d'Osborne et coll. [71]
- ∅ De 7 à 71 ans dans celle de Fox et coll. [31]
- ∅ De 2 à 71 ans dans l'étude de Monterroso et coll. [28]

Les malades sont donc jeunes et en pleine maturité gynécologique. La prédominance des multipares est remarquable.

Notre cas est différent des autres séries rapportées dans la littérature, puisque notre patiente n'avait que 13 ans et n'avait pas encore eu ses premières règles.

- *L'indice géographique*

Concerne essentiellement les lymphomes de Burkitt qui est fréquent dans certaines régions d'Afrique [15 ; 34]

4.3.2. Histogenèse et pathogénie :

a- Présence du tissu lymphoïde au niveau de l'ovaire ?

L'authenticité de lymphome primitif ovarien fut longtemps mise en doute.

L'ovaire n'étant pas un organe lymphoïde, la question qui se posait était de savoir si l'atteinte ovarienne n'était pas secondaire à une localisation ganglionnaire méconnue et quelle est la genèse de l'atteinte ovarienne lymphomateuse ?

Bien que la pathogénie de la forme ovarienne primitive soit mal élucidée, il est admis aujourd'hui que l'ovaire puisse être le siège initial d'un lymphome malin non hodgkiniens.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées :

Ø Des lymphocytes peuvent aussi provenir à partir des cellules réticulaires péri vasculaires primitives (d'après Bloom, cité in [34]) ; et être à l'origine d'un site primitif ovarien occasionnel.

Ø Selon WOODRUFF, le tissu lymphoïde peut être occasionnellement dans le hile de l'ovaire, et il considère possible, quoique rare, que l'ovaire soit le site primitif du lymphome. [40]

Ø Pour DURFEE ET OBERLING, on ne rencontre en fait, dans un ovaire normal, jamais de tissu lymphoïde, mais ils suggèrent la possibilité du développement d'un lymphome à partir du tissu lymphoïde préexistant dans certains tératomes ovariens ou infiltrant les ovaires au cours de pathologie infectieuse pelvienne chronique, des lymphocytes sont parfois associés aux signes inflammatoires ovariens [41].

Toutes ces hypothèses sont controversées par de nombreux auteurs pour lesquels il n'existe pas de tissu lymphoïde dans les ovaires, l'atteinte ovarienne ougénitale ne correspond qu'à une colonisation secondaire d'un lymphome ganglionnaire.

La rareté de lymphomes ovariens primitifs était supposée être en raison de l'absence de tissu lymphoïde dans l'ovaire normal, mais des études récentes ont

montré la présence d'agrégats lymphoïdes bénins dans environ la moitié des ovaires normaux.

Il est évident que l'origine des lymphomes de l'ovaire nécessite la présence d'infiltrats lymphoïdes préexistants dans l'ovaire. Nelson *et al.* doutaient du caractère primitif du lymphome ovarien sans agrégats lymphocytaires préexistants [36].

Skodras *et al.* ont étudié 37 pièces d'ovariectomie et ont confirmé par immunohistochimie que les ovaires contiennent des lymphocytes dispersés ou de petits agrégats lymphoïdes [32]. Ils suggèrent que les lymphocytes réactifs peuvent secondairement exister au niveau des ovaires en réponse à diverses lésions de l'ovaire, y compris les maladies inflammatoires du pelvis, l'endométriose, tumeur bénigne ou maligne. Il semble, en de rares occasions que ces populations lymphocytaires peuvent subir une transformation maligne et donner lieu à des lymphomes ovariens primitifs. Toutefois, il existe de nombreux cas dans lesquels il n'y a pas de signes cliniques ou histologiques témoignant d'un processus inflammatoire.

L'histogénèse de LNH ovarien primitifs est perplexe. Dans les ovaires normaux, les lymphocytes des lignées cellulaires B et T sont présents dans le cortex ovarien, et de rares lymphocytes sont dispersés dans le stroma de l'ovaire et dans les follicules ovariens et corps jaunes. On a considéré la possibilité que l'inflammation chronique impliquant les ovaires prédispose au développement des LNH, analogue au lymphome de MALT à cellule B de faible grade impliquant l'estomac. Toutefois, dans les séries de cas étudiés dans la littérature, il n'y avait pas de preuve clinique ou histologique de l'inflammation. [25]

Ainsi, il n'est pas évident d'incriminer le rôle de l'inflammation chronique dans la genèse des lymphomes ovariens.

Il y a une suggestion dans la littérature ; les récepteurs hormonaux peuvent être exprimés par certaines tumeurs hématopoïétiques, et bien que les cas de lymphomes ovariens primitifs étudiés par Monterosso et al. n'ont pas exprimés des récepteurs aux œstrogènes, et aussi d'autres évaluations négatives de ces récepteurs chez d'autres cas de lymphomes ovariens. Ainsi, il n'y a pas de soutien immunohistochimique du rôle pour l'oestrogène ou la progestérone dans la pathogenèse du LNH primitif de l'ovaire. [25 ; 28]

b- Lymphomes ovariens : primitifs ou secondaires ?

Le lymphome ovarien qu'il soit primitif ou secondaire est une affection rare représentant 1,5% des cancers ovariens. [38]

La participation de l'ovaire dans les LNH est généralement secondaire, survenant dans le cadre d'une maladie systémique.

Des rapports précédents sur les LNH de l'ovaire, ont inclus à la fois des cas primitifs et secondaires. Dans ces études, les LNH primitifs de l'ovaire ne représentent qu'une minorité des cas rapportés, généralement moins de 10%. [25]

Ainsi les cas secondaires ont été bien caractérisés dans la littérature, mais les informations sur les cas primitifs sont limitées.

La participation de l'ovaire dans les lymphomes non hodgkiniens est bien connu, mais, le lymphome primitif de l'ovaire est une localisation rare des LNH.

Selon Fox, pour retenir le diagnostic du lymphome primitif de l'ovaire, certains critères sont obligatoires: [31]

ü la maladie doit être limitée à l'ovaire :

Au moment du diagnostic, le lymphome est cliniquement limité à l'ovaire et un bilan d'extension ne révélant pas la preuve d'une autre localisation. Un lymphome peut encore, toutefois, être considéré comme primitif si la propagation a eu lieu immédiatement dans les nœuds lymphatiques adjacents ou s'il y a une infiltration immédiate des structures adjacentes.

ü Absence de maladie dans le sang et la moelle osseuse :

Le sang périphérique et la moelle osseuse ne doivent pas contenir des cellules lymphoïdes tumorales.

ü Les localisations extra ovariennes devraient apparaître au moins après quelques mois :

Si d'autres lésions lymphomateuses se produisent sur des sites distants de l'ovaire, il faut au moins plusieurs mois entre l'apparition de lymphome ovarien et les lésions extra ovariennes.

Du point de vue évolutif, la nature primitive ovarienne ne peut être avancée qu'en absence de récurrences, ou qu'en présence de survie au bout de deux ans au moins après le traitement [42].

Notre malade remplit complètement ces critères. Par ailleurs, son bilan d'extension négatif est un argument supplémentaire en faveur de l'origine primitive ovarienne.

c. EBV et lymphome de l'ovaire: [Références: 45 ; 46 ; 47 ; 60; 62. 65; 66; 67; 68; 69]

c.1.Virus de l'Epstein Barr :

Le virus d'Epstein Barr (EBV) a été découvert en 1964 par l'équipe d'Epstein, Achong, et Barr à partir de cultures cellulaires de lymphomes de Burkitt africains. Il a été rapidement démontré que l'EBV a une capacité puissante de transformation, pouvant induire efficacement une transformation tumorale et une prolifération incontrôlée des lymphocytes B infectées. [68]

Il s'agit d'un herpès virus humain 4, virus à ADN de la famille des Herpesviridae. Il possède un double tropisme cellulaire, épithélial et lymphocytaire. Ainsi, il se réplique dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, siège de la primo-infection, et infecte ensuite les lymphocytes B transitant par ce site. [46]

Contrairement aux cellules épithéliales de l'oropharynx, pouvant subir un cycle complet et productif d'EBV entraînant ainsi leur destruction, les lymphocytes B peuvent être infectés de manière latente ce qui conduit à leur immortalisation, comme ils peuvent être le siège d'une infection lytique. Un équilibre s'établit ensuite avec les lymphocytes T afin de contrôler la prolifération des lymphocytes B.

Depuis les travaux d'Epstein sur le rôle de l'EBV dans la genèse du lymphome de Burkitt, il est actuellement admis que ce virus est responsable de plusieurs tumeurs d'origine lymphocytaire B (lymphome de Burkitt, lymphome de Hodgkin, lymphoproliférations des patients immunodéprimés), plus rarement T, et à des néoplasies d'origine épithéliale en particulier le carcinome nasopharyngé de type indifférencié et d'autres cancers(estomac, rectum, sein ;....)

Son génome est constitué d'un acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire d'environ 172 kbp (figure 7). Linéaire dans la particule virale complète, il est circulaire ou sous forme épisomique dans la cellule infectée. Deux types de virus, 1 et 2, ou A et B, ont été identifiés chez l'homme. L'EBV de type 1 est plus fréquent en Amérique et en Europe tandis que le type 2 est présent en Afrique. [67]

La taille du génome laisse prévoir une centaine de gènes dont une partie seulement est exprimée. On distingue des gènes dits précoces, gènes associés à la latence virale, enfin des gènes tardifs.

L'existence de séquences répétitives terminales à chaque extrémité permet la circulisation du génome dans la cellule infectée. [46]

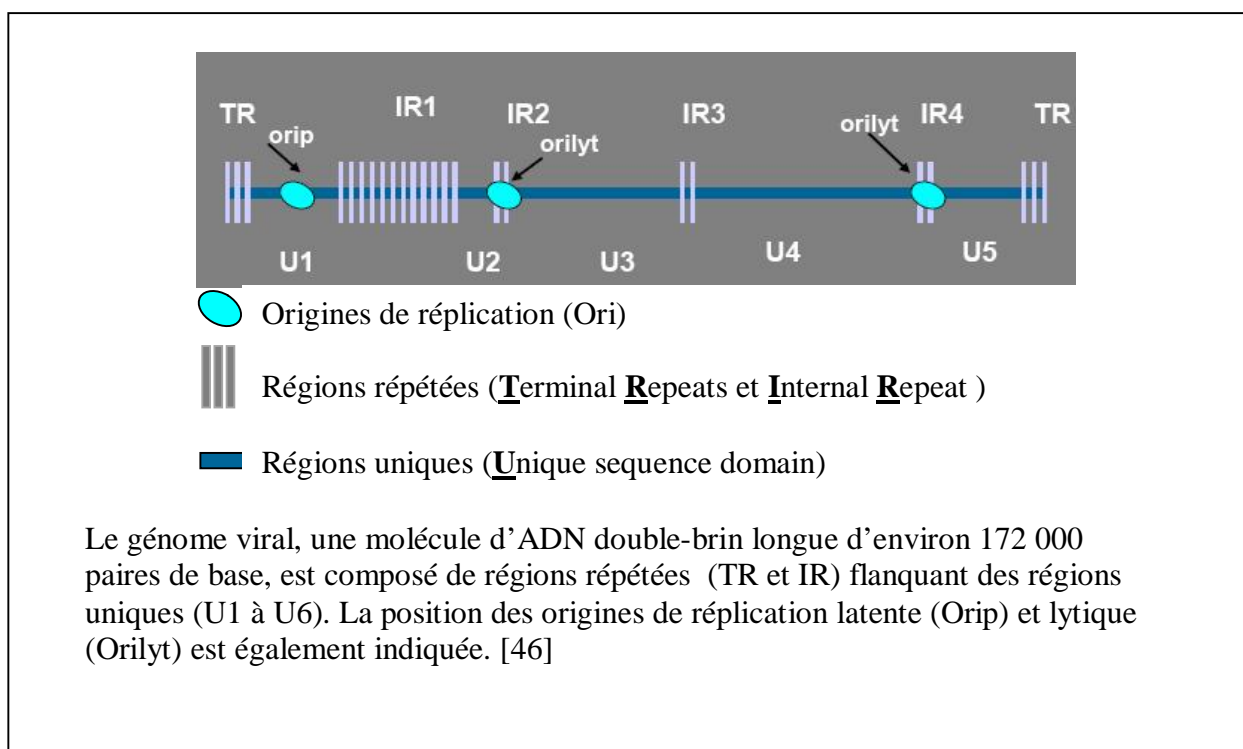


Figure 7 : Structure du génome viral

c.2.Cycle viral chez l'homme : [45 ; 46 ; 67 ; 68]

Le virus Epstein-Barr (EBV) est très répandu car infectant plus de 95% de la population adulte. Virus très fragile, sa transmission nécessite un contact étroit entre les individus, par l'intermédiaire de la salive ; le virus peut être transmis par les transfusions sanguines et notamment les culots cellulaires.

Après la primo-infection, qui survient souvent au cours de l'enfance et de façon asymptomatique, le virus établit une infection persistante chez son hôte. Rarement, la primo-infection est symptomatique (syndrome mononucléosique), une situation que l'on observe, parfois, lorsqu'elle survient durant l'adolescence ou chez l'adulte.

Après contaminations par la salive, l'EBV atteint les lymphocytes B, directement ou après avoir traversé les cellules épithéliales amygdaliennes. Ceux-ci prolifèrent, produisent des virus et infectent d'autres lymphocytes. Les cellules B infectées qui expriment l'ensemble des protéines virales de latence (programme de prolifération) sont éliminées par la mise en place de la réponse immune qui fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques. Les cellules infectées non éliminées par le système immunitaire, grâce à la persistance virale sous forme de latence de type 0 (LMP-2A+), se différencient en cellules B mémoires (dont le phénotype est CD27+, IgD-) et persistent dans la circulation.

La persistance du virus se fait essentiellement sous forme latente dans certains lymphocytes B mémoires quiescents constituant ainsi le réservoir majeur du virus dans l'organisme et notamment dans les muqueuses dont les cellules épithéliales s'infecteraient secondairement à leur contact.

Après pénétration du virus dans la cellule cible, l'EBV peut entamer un cycle lytique, c'est-à-dire producteur de particules virales ou y rester en phase de latence.

Lors de la phase de latence, seuls une dizaine de gènes sont exprimés. En plus de la synthèse de deux petits ARN, au rôle encore non défini, les EBERs 1 et 2, les autres gènes codent pour des protéines nucléaires, les EBNA, ou membranaires, les LMP (figure 8). [69]

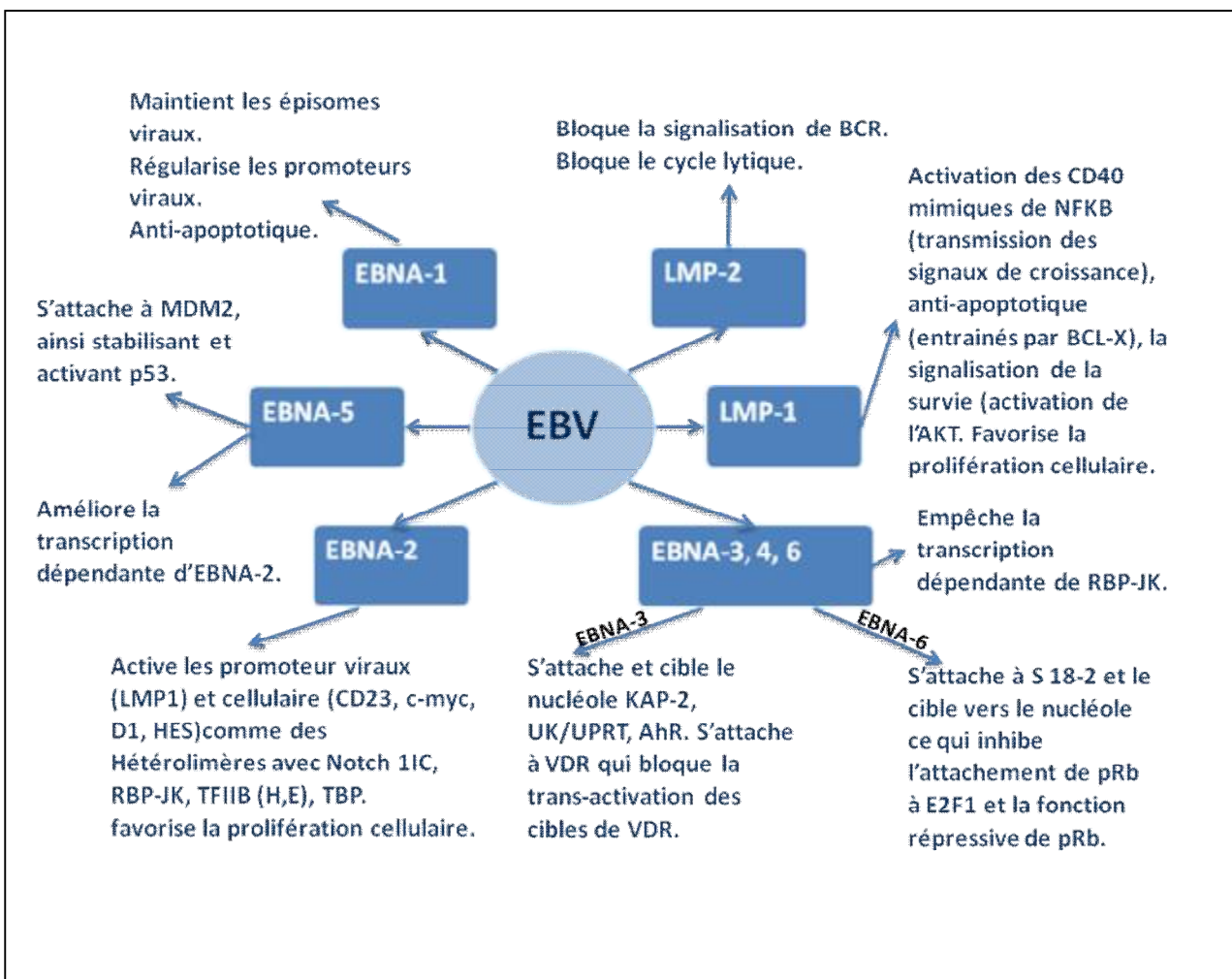


Figure 8 : Quelques fonctions des protéines codées par l'EBV exprimées dans l'infection latente des lymphocytes B.

On distingue trois types de latence (I, II, III) in vitro, définies en fonction du profil d'expression des gènes viraux latents dans les cellules transformées. Quant à la latence de type 0, elle est définie in vivo chez le sujet séropositif et correspond à l'expression de protéine LMP-2A. [46 ; 68]

- La latence de type I caractérise les lymphomes de Burkitt. Dans les lignées ou les biopsies correspondantes, l'expression virale est limitée à la protéine EBNA1 et aux ARN EBERs.

- La latence de type II a été décrite in vitro dans les biopsies de carcinome naso-pharyngé, de lymphome T et de la maladie de Hodgkin. L'expression virale est limitée aux protéines EBNA1, LMPI, LMP2a, LMP2b et aux ARN EBERs.

- La latence de type III caractérise les tumeurs de l'immunodéprimé et les lignées lymphoblastoïdes. Dans ce cas, l'ensemble des protéines de latence (EBNA 1-6, LMP) est exprimé ainsi que les ARN EBERs. Cette latence est associée in vitro à la prolifération des cellules B. Ce programme a été récemment reconnu programme de prolifération cellulaire (growth program).

Le tableau suivant résume l'expression des gènes viraux dans les différentes formes de latence virale, ainsi que leurs principales fonctions (tableau 4). [46]

Tableau 4 : expression des gènes viraux dans les différentes formes de latence virale.

Gènes	Latence 0(4)	Latence 1	Latence 2	Latence 3	Fonction(s) principale(s)
ARN EBER1 et 2	-/+*	+	+	+	?
EBNA1	ARN seulement	+	+	+	Persistance des génomes viraux
EBNA2	-	-	-	+	Facteur de transcription, interaction RBPIk
EBNA3 (3A)	-	-	-	+	Facteur de transcription, interaction RBPIk
EBNA4 (3B)	-	-	-	+	Facteur de transcription ?
EBNA5 (LP)	-	-	-	+	Activation cycle cellulaire, coop.EBNA2
EBNA6 (3C)	-	-	-	+	Activation du cycle cellulaire ?
LMP1	-	-	+	+	Activation des voies NF-kB, JNK...
LMP2A (TP1)	ARN seulement	-	+	+	Bloque la réactivation virale
LMP2B (TP2)	-	-	+	+	?
Situation	Lymphocytes B mémoire	Lymphome de Burkitt	- Cancer du nasopharynx - Maladie de Hodgkin	- Lignées lymphoblastoïdes - Lymphomes des immunodéprimés	

* Selon les études.

Les cellules de lignées en latence I et III prolifèrent in vitro, mais seules les lignées cellulaires exprimant la latence de type III sont capables d'activer le cycle lytique viral et produire des particules virales matures.

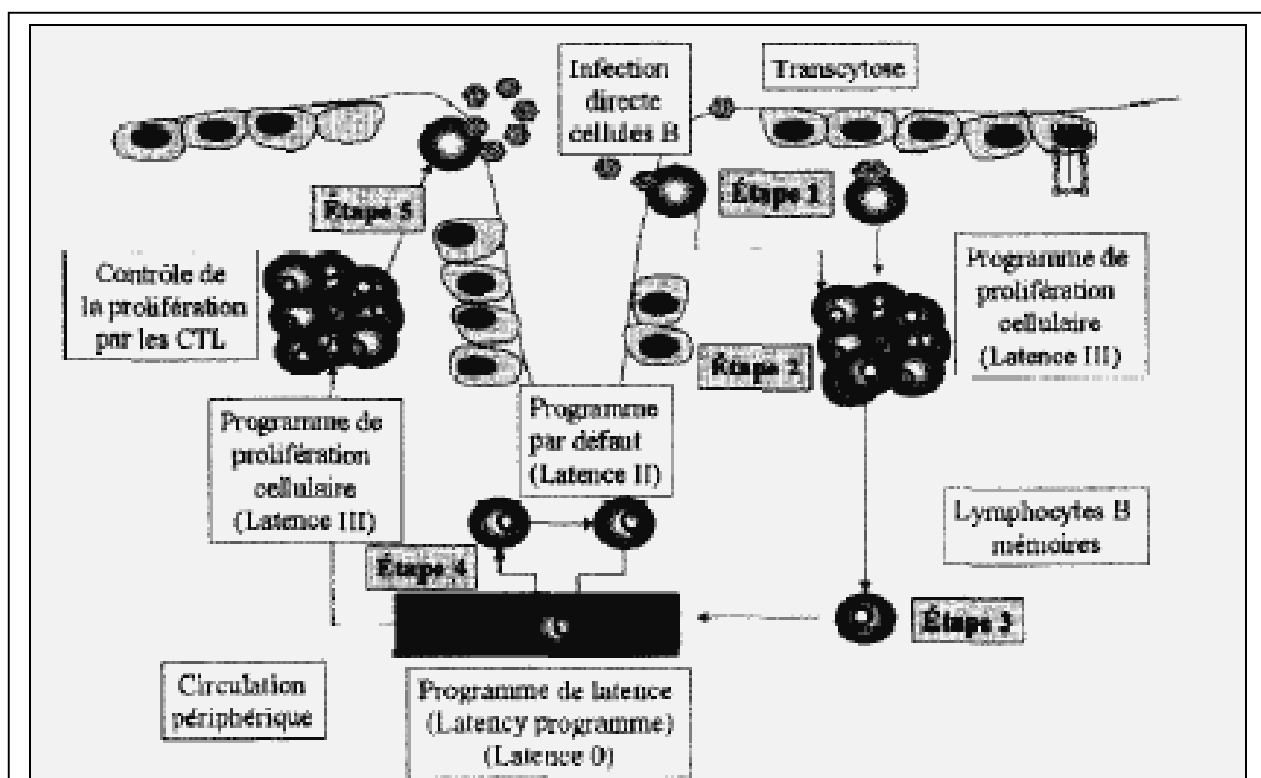
La phase répliquative est une cascade d'activation aboutissant à la production de virions. L'entrée dans cette phase est liée à l'expression de la protéine ZEBRA, qui induit l'expression de gènes précoces, la réplication de l'ADN viral et l'expression de gènes tardifs: viral capsid antigens (VCA) et membrane antigens (MA).

Les gènes exprimés durant la phase lytique sont beaucoup plus nombreux que ceux qui s'expriment durant la latence. On peut montrer, sur des cellules cultivées, que ces gènes ont pour fonction de :

- conditionner la cellule de façon à assurer un environnement optimal pour la réplication de l'ADN viral,
- assurer la réplication du génome,
- produire les protéines constitutives des virions.

L'un des gènes de la phase lytique code un homologue viral de l'IL10 cellulaire qui pourrait moduler la réponse cytotoxique et donc faciliter la persistance des cellules en cours de réplication (in vivo).

A la lumière de tous les travaux récents, plusieurs hypothèses ont été avancées sur le cycle biologique in vivo du virus Epstein-Barr (figure 9). [45]



- Etape 1 : infection des cellules épithéliales et des lymphocytes B.
- Etape 2 : prolifération des lymphocytes B infectés.
- Etape 3 : contrôle immunitaire et différenciation des cellules B infectées en lymphocytes B mémoire.
- Etape 4 : programme de latence II de l'EBV permettant la survie à long terme des lymphocytes B mémoire.

Figure 9: cycle biologique de l'EBV in vivo

La persistance sous forme d'épisomes du génome EBV complet dans un lymphocyte B et l'expression de ces protéines aboutissent à la transformation de la cellule, en particulier la coopération entre EBNA2 et LMP1 induit la molécule d'activation CD23. La cellule prolifère continuellement, ce qui donne naissance à une lignée lymphoblastoïde.

Dans certains cas, en particulier chez le sujet immunodéprimé, l'EBV se réactive et/ou peut induire une lymphoprolifération et un lymphome.

c.3. Genèse des lymphomes :

L'EBV a été initialement étudié dans le lymphome de Burkitt et actuellement incriminé dans le LMNH B diffus à grandes cellules en particulier chez le sujet âgé (nouvelle entité histologique décrite selon la classification OMS 2008).

Le rôle de l'EBV dans la genèse des LBDGC n'est pas connu. Pratiquement jamais observée dans les lymphomes lymphocytiques, folliculaires ou à cellules du manteau, la présence de l'EBV est décrite dans environ 5 à 10% des lymphomes B à grandes cellules de la population générale. [63]

Les mécanismes de la lymphomagenèse liés à l'EBV correspondent à de profonds remaniements des cellules infectées. Dans ces cellules, des protéines virales de latence telles que la latent membrane protein (LMP1) et l'EBV nuclear antigen (EBNA2) induisent une véritable reprogrammation de la transcription des gènes cellulaires, entraînant une dérégulation de l'homéostasie cellulaire avec la perte du contrôle de l'apoptose et du cycle cellulaire. Ces modifications de la cellule peuvent aboutir, dans des circonstances cliniques particulières, telles que les déficits immunitaires, à des proliférations lymphomateuses (figure 10). [67]

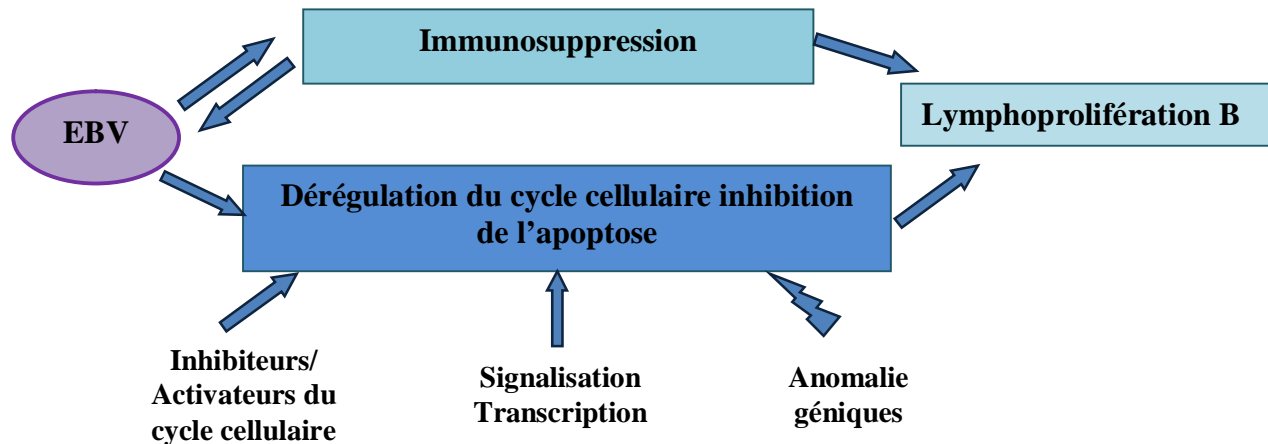


Figure 10 : La rupture de l'équilibre hôte \virus, la reprogrammation cellulaire par les protéines virales (utilisation des voies de signalisation, détournement de la transcription et modification de l'homéostasie cellulaire : prolifération\apoptose), les événements génétiques ou mutationnelles sont tous des éventuels facteurs contribuant à cette lymphoprolifération B.

Figure 10 : EBV et Lymphoproliférations B

Bien que le mécanisme de cet effet n'a pas été précisément identifié, deux événements qui maintiennent la survie des cellules lymphoblastoïdes et permettent d'évoluer vers un lymphome sont pris en considération :

- d'abord les cellules infectées par l'EBV doivent être capable de sortir du cycle cellulaire et de devenir des cellules B mémoires
- deuxièmement, les cellules T cytotoxiques de réponse doivent être empêchées de telle sorte que les lymphoblastes ne seront plus détruits.

Il est donc largement admis que les cellules T jouent un rôle important dans le contrôle de l'oncogenèse associée à l'EBV.

L'apparition d'une prolifération lymphoïde non contrôlée ou d'un lymphome malin lié à l'EBV résulte de la rupture d'un équilibre permettant la pérennité d'une

situation paradoxale, la persistance au sein de l'organisme humain d'un des virus les plus transformants et immortalisants pour les cellules lymphoïdes.

L'immortalisation des lymphocytes B par l'EBV requiert la coopération de nombreux gènes de latence et leur interaction avec la survie et la prolifération cellulaire.

Cette situation rend compte de l'efficacité du système immunitaire, notamment des cellules T cytotoxiques (CTLs), et des mécanismes d'échappement à celles-ci, permettant la persistance d'un compartiment réservoir de l'EBV. Les techniques de détection de l'EBV comportant l'immunohistochimie pour révéler l'expression de protéines de latence virale et l'hybridation in situ avec les sondes EBERs sur du matériel biopsique d'archives ont permis de préciser la fréquence de l'EBV dans les proliférations lymphoïdes et les lymphomes malins de nature B.

Ainsi, la fréquence de l'EBV au sein d'une pathologie lymphoïde, l'importance du nombre de cellules tumorales infectées par l'EBV, les caractéristiques de l'expression des protéines de latence de l'EBV sont les témoins du rôle probable de l'EBV dans les proliférations lymphoïdes B. [43; 47]

En conclusion, deux explications sont à prendre en considération pour comprendre la genèse des lymphomes liée à l'EBV :

- l'importance du contrôle du système immunitaire de l'hôte.
- l'interaction entre l'EBV et la machinerie cellulaire engendrant une co-régulation de l'expression des gènes cellulaires et viraux.

Chez l'enfant, il est actuellement extrêmement évident que l'EBV joue un rôle primordial dans le développement des lymphomes. Cependant, il est aussi clair que l'expression et les fonctions des gènes viraux latents diffèrent selon chaque site

tumoral, probablement suite à une réflexion sur les différents effets de l'EBV durant les phases distinctes de différenciation cellulaire B.

Le fait de découvrir lequel des changements induits par le virus est capable de développer des lymphomes sera très important non seulement pour notre compréhension de la transformation des cellules induite par l'EBV, mais aussi la maîtrise de la future génération thérapeutique ciblant l'EBV. [44]

4.3.3. Présentation clinique des lymphomes ovariens:

a. Circonstances de découverte :

Il n'existe pas de symptomatologie clinique spécifique des lymphomes ovariens.

On retrouve des signes fonctionnels de la sphère génitale, vagues et non spécifiques, simulant ainsi tantôt une infection tubo-ovarienne chronique, tantôt un processus tumoral bénin ou malin de nature indéterminée.

Les signes cliniques révélateurs sont nombreux, et peuvent être plus ou moins associés :

Ø Présence d'une masse abdominale ou abdominopelvienne:

- Retrouvée dans 40% des cas dans l'étude de Woodruff et coll.[40], dans 80% des cas dans celle de Chorlton et coll.[70], dans 50% des cas dans celle de Osborne et coll.[], dans 41% des cas dans celle de Fox et coll.[31], dans 65% des cas dans celle de Monterroso et coll.[28] et dans d'autres observations.
- C'est le cas de notre observation.

Ø Douleur abdominale basse :

- Retrouvée dans 57% des cas dans l'étude de Woodruff et coll.[40], dans 40% des cas dans celle de Chorlton et coll.[70], dans 26% des cas dans celle de Osborne et coll.[71], dans 38% des cas dans celle de Fox et coll.[31], dans 43% des cas dans celle de Rotmensch et coll.[31] et dans d'autres cas cliniques.

Notre patiente avait également présenté des douleurs abdomino-pelviennes.

Ø Troubles du cycle menstruel :

- A type de ménorragies : dans 12% à 15 % des cas ; on retrouve un cas dans la série de Monterroso et Coll. et dans d'autres observations. [28]
- A type d'oligoménorrhée, voire d'aménorrhée :
- un cas pour Kazadi et coll. [34], pour Osborne et Coll.[71] ; ou il s'agit d'une aménorrhée de 2 ans avec lutéinisation stromate réactionnelle.

Ø Ascite :

Rencontrée dans :

- De 2,5% à 5% des cas[28 ; 71]
- 17% des cas dans l'étude de Woodruff et coll. (6 cas sur 35).[40]
- Dans l'étude de Fox et coll [31] 23% des cas sont retrouvés (8 cas sur 34).

Ø Syndrome systémique avec fièvre, sueurs, amaigrissement:

- Parfois des signes généraux peuvent être relevés : amaigrissement, fièvre ou sueurs nocturnes.
- Dans 10 à 14% des cas selon [28 ; 31 ; 70 ; 71]

Ø Signes de compression:

- Gastro-intestinaux (occlusion, constipation) : 12,5 % [40]
- Urinaires avec possibilité d'insuffisance rénale [71]
- Veineux, avec œdème des membres inférieurs [28], gêne au retour veineux :
possibilité de thrombophlébite [71]
- Neveux (paraplégie) [71]

Ø Découverte fortuite:

- Dans 13% à 14% des cas [28 ; 71].

Ø D'autres signes ont été rapportés dans les différentes séries de la littérature notamment [28 ; 40 ; 41 ; 71]

- Symptomatologie de colique néphrétique.
- Tableaux de sub-occlusion.
- Association à un fibrome.
- Cas révélé par un prolapsus utérin.
- lors d'une grossesse.

b.L'examen clinique :

Si le tableau clinique est dominé par une masse, l'examen physique permet d'apprécier ses caractéristiques : ses contours, son caractère rénitent ou solide, et sa mobilité. Parfois on reconnaît une ascite par une matité déclive des flancs.

Le toucher vaginal recherche un utérus dévié par une masse latéro-utérine parfois bilatérale, parfois douloureuse, séparée de l'utérus par un sillon dont on précise le caractère.

Cette masse pelvienne est palpée dans tous les cas dans l'étude de Fox et coll. [31] ainsi que dans l'étude de Woodruff et coll. [40]

Dans notre cas, l'examen clinique révèle une masse abdominopelvienne arrivant à quatre travers de doigts au dessus de l'ombilic, bien limitée, dure et immobile par rapport aux deux plans superficiel et profond.

4.3.4. Etude para clinique des lymphomes ovariens :

a. Bilan diagnostique :

Biologie :

Aucun examen biologique n'est spécifique, ni orientant vers le lymphome ovarien.

Les dosages hormonaux : alpha-foeto-protéine, béta-HCG, PLAP peuvent éventuellement éliminer les tumeurs germinales qui sont par ailleurs les plus fréquentes chez l'enfant.

Ces marqueurs étaient négatifs chez notre patiente.

Radiologie : [3 ; 4 ; 6]

- *L'abdomen sans préparation* : il peut retrouver des signes directs de la tumeur (calcifications) ou des signes indirects (refoulement des clartés des organes creux).

- *Echographie abdomino-pelvienne* : étudie le caractère de la tumeur, sa taille, ses rapports avec les structures adjacentes et vérifie l'intégrité ou l'envahissement des autres organes tels que le foie, les reins ...

Permet d'éliminer un fibrome, une grossesse extra-utérine, un kyste fonctionnel et différencie les tumeurs solides des tumeurs kystiques.

- *Examen tomодensitométrique :*

Précise les caractères de la tumeur.

Explore bien les ganglions abdominaux, moins bien les ganglions pelviens.

Permet l'étude des autres organes abdomino-pelviens : recherche d'un envahissement local ou à distance.

- *L'imagerie par résonance magnétique :*

Dans l'évaluation des masses annexielles, l'IRM permet une meilleure caractérisation que l'échographie, et pour distinguer les composantes solides des composantes kystiques fluides ; et aussi pour identifier l'organe d'origine.

Dans notre cas, l'IRM pelvienne réalisée montre une volumineuse masse abdomino-pelvienne sus vésicale refoulant l'utérus dont elle est indépendante, l'origine ovarienne était fortement suspecte au vu de l'absence d'individualisation de l'ovaire gauche.

Ces examens n'ont pas de spécificité.

Dès qu'on a le diagnostic de tumeur ovarienne, on préconise l'intervention chirurgicale qui permet en premier lieu de stadifier la tumeur, de connaître la nature histologique de la tumeur (examen extemporané), ce qui va orienter le traitement chirurgical et conditionner le pronostic.

b. Bilan d'extension :

Il s'impose dès le diagnostic histologique afin d'adapter au mieux la thérapeutique de cette affection très pléiomorphe dans son extension. [3 ; 4]

- Examen clinique complet

- Examens radiologiques :

ü Radiographie thoracique, scanner thoracique si nécessaire : à la recherche d'une atteinte médiastinale ou pleuroparenchymateuse, rare chez l'adulte mais plus fréquente chez l'enfant.

ü Scanner abdominopelvien : recherche une atteinte lombo-aortiques, mésentériques, de la rate, une éventuelle extension hépatique ou pelvienne.

ü Biopsie médullaire et myélogramme : sont systématiques à la recherche d'une infiltration médullaire spécifique et d'une éventuelle fibrose associée.

ü Etude du liquide céphalo-rachidien : systématique dans les lymphomes de haut grade de malignité, à la recherche d'une atteinte méningée.

ü Tout autre examen justifié par l'état clinique du patient.

Chez notre patiente, le bilan d'extension réalisé, comportant un scanner thoracique et une biopsie ostéomédullaire n'avait pas objectivé d'autre localisation du lymphome connu.

c. Déterminer le stade par le bilan d'extension :

Le bilan réalisé permet de stratifier la pathologie en différents stades.

Les lymphomes ovariens sont classés selon la classification d'Ann Arbor (tableau 5) ou selon celle de FIGO (tableau 6) qui correspond à la classification des tumeurs malignes de l'ovaire. [3 ; 16 ; 72]

En raison de la prédominance des formes extraganglionnaires, la classification d'Ann Arbor utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée chez l'enfant. La classification la plus utilisée est celle du St-Jude Hospital, encore appelée de Murphy (tableau 7).

[17]

Notre patiente avait présenté un stade I selon la classification de St-Jude de l'extension des LNH de l'enfant.

Tableau 5 : Classification d'Ann Arbor utilisée pour les LNH des adultes

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire ou d'un seul site extraganglionnaire.
Stade II	Atteinte de deux ou plus territoires ganglionnaire du même côté du diaphragme, qui peut être accompagnée d'une atteinte contiguë d'un site extraganglionnaire.
Stade III	Atteinte de territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme qui peut être accompagnée d'une atteinte de la rate ou d'un site extraganglionnaire
Stade IV	Atteinte disséminée d'un ou de plusieurs organes extralymphatiques qui peut être accompagnée d'une atteinte ganglionnaire.
<p>A : Absence de signes généraux</p> <p>B : Présence de signes généraux (au moins un)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊖ Fièvre vespérale ⊖ Sueurs nocturnes ⊖ Amaigrissement <p>a : Absence de syndrome inflammatoire biologique</p> <p>b : Présence d'un syndrome inflammatoire biologique</p>	

Tableau 6: Stadification FIGO des tumeurs de l'ovaire

STADES FIGO		Etendue
Stade I : tumeurs limitées aux ovaires	Ia	Tumeur limitée à un ovaire, intrakystique
	Ib	Tumeur des deux ovaires, intrakystique
	Ic	Tumeur d'un ou deux ovaires avec végétations extrakystiques et/ou ascite
Stade II : tumeurs étendues au pelvis:	IIa	Tumeur étendue à l'utérus ou aux trompes
	IIb	Tumeur étendue à un autre organe pelvien
	IIc	Tumeur avec végétations extrakystiques, rupture de kyste ou ascite
Stade III : tumeurs étendues à l'abdomen ou aux ganglions	IIIa	Carcinose péritonéale microscopique sans atteinte ganglionnaire
	IIIb	Carcinose péritonéale nodules < 2cm, sans atteinte ganglionnaire
	IIIc	Carcinose péritonéale nodules > 2cm ou atteinte ganglionnaire
Stade IV :	Métastases viscérales ou épanchement pleural néoplasique	

Tableau 7 : Classification de l'extension des LNH de l'enfant selon le St-Jude Children Research Hospital (ou dite de Murphy)

Stade	Description
Stade I	Une localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
Stade II	Deux (ou plus) localisations ganglionnaires et/ou extraganglionnaires du même côté du diaphragme Ou localisation primitive digestive (le plus souvent de la région iléo-caecale) sans ou avec atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique, réséquable par chirurgie segmentaire.
Stade III	Localisations ganglionnaires et/ou extraganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, ou tumeur primitive intrathoracique, ou localisation abdominale étendue, ou tumeur paraspinale ou épidurale.
Stade IV	Atteinte médullaire et/ou du système nerveux central.

4.3.5. Aspects anatomopathologiques des lymphomes ovariens :

a. Aspects macroscopiques :

Ø Il s'agit en règle d'une tumeur volumineuse, capsulée, bosselée, solide, blanche ou de couleur gris-rose, avec une surface lisse ou bosselée.

[24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 30 ; 33 ; 34 ; 35 ; 36 ; 38 ; 39]

Ø A la coupe, la surface est grisâtre, luisante avec un aspect de chair de poisson [31]

Ø Elle peut être constituée de multiples petits kystes hémorragiques, comme dans un cas sur les 39 rapportés par Fox et Coll.[31]. Ces derniers retrouvent un aspect nécrotico-hémorragique dans seulement 9% des cas, alors que l'étude d'Osborne et Coll.[71] en retrouve 33%. La nécrose est assez habituelle et retrouvée chez de nombreux auteurs [24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 30 ; 31 ; 33 ; 34 ; 36 ; 38 ; 71] comme dans notre cas.

Ø Les deux ovaires peuvent être atteints et donc un 'staging' précoce du second ovaire et donc nécessaire.

L'atteinte bilatérale est très fréquemment retrouvée, environ 40 à 62% des cas [24 ; 25 ; 28 ; 31 ; 40] et dans environ 90 à 100% des cas pour les Burkitt ovariens [35 ; 39]

Notre malade avait, par contre, un lymphome ovarien unilatéral gauche.

Ø Deux études rapportent avec précision la taille des tumeurs ovariennes :

○ Dans l'étude d'Osborne et Coll.[71], les tumeurs unilatérales ont un diamètre moyen de 15 centimètres (cm) (diamètre des tumeurs allant de 4 à 19 cm).

L'atteinte bilatérale est asymétrique, on retrouve seulement un cas sur 23 où la taille des deux ovaires atteints est identique (14 cm) ; la

taille de plus gros des deux ovaires est de 6 à 25 cm (taille moyenne : 14 cm) ; la taille du second ovaire envahi est de 2 à 18 cm (taille moyenne : 6cm). La différence entre les deux ovaires est donc de 8 cm en moyenne.

Dans l'étude de Monterosso et Coll.[28] : les deux ovaires ont une taille identique ou avec une différence inférieure à 0,5 cm dans cinq cas sur 25. La taille du plus gros ovaire envahi est de 4 à 23 cm (taille moyenne : 12cm). Celle du second ovaire envahi est de 3 à 18 cm (taille moyenne : 8cm).

Ø En ce qui concerne le poids, les plus grosses tumeurs sont relevées chez Woodruff [40] avec une tumeur de 5kg 28 et Abell et Holtz cité dans [73] avec une tumeur de 2kg 27.

Concernant notre observation, l'aspect macroscopique était celui d'une masse ovulaire, homogène, charnue, lobulée, de consistance ferme, de couleur jaunâtre avec des remaniements hémorragiques (figure 2) ; mesurant 19*9,5 cm et pesant 1,2 Kg.

b. Aspects microscopiques :

L'ovaire n'est pas le siège d'une spécificité histologique de lymphome, tous les types peuvent être rencontrés, cependant selon l'âge ou la géographie, certaines catégories histologiques prédominent [71].

Presque tous les lymphomes primitifs de l'ovaire sont non hodgkiniens. Chez les enfants les lymphomes de Burkitt prédominent ; chez les adultes, la plupart sont de type diffus à grandes cellules, immunoblastiques généralement. [20 ; 24]

Rarement les lymphomes à précurseurs de cellules B et des lymphomes lymphoblastiques, les lymphomes folliculaires sont également rencontrés. [24]

En comparant les résultats histologiques de 3 études, celle de Osborne et Coll. [71], celle de FOX et Coll.[31] et celle de Monterroso[28], on peut conclure ce qui suit :

○ Les LMNH d'histologie agressive sont le type le plus fréquemment rencontré (en moyenne plus de 60%).

○ La nature histologique de la majorité des cas de lymphomes envahissant les ovaires est un lymphome B diffus à grandes cellules. Le lymphome de Burkitt est parmi les sous types histologiques les plus fréquents: 26% des cas dans l'étude d'Osborne et Coll., 20% dans celle de Fox et Coll., et 53% dans celle de Monterroso et Coll. (33% des cas en moyenne)

○ Boyle [74] se rapportant à [31 ; 42 ; 70 ; 71] retrouve seulement 19 cas de lymphome d'origine folliculaire dont 11 primitifs ovariens.

Toutefois, ces lymphomes doivent être distinguées des tumeurs à cellules rondes tels que les carcinomes différenciés métastatiques, en particulier d'origine mammaire; carcinomes à petites cellules; des cellules tumorales de la tumeur de la granulosa des adultes et le dysgerminome de l'enfant. Les études immunohistochimiques permettant de distinguer entre ces tumeurs.

Notre patiente avait un lymphome B diffus à grandes cellules EBV positif : nouvelle entité histologique décrite chez les sujets âgés selon la classification des lymphomes de l'OMS de 2008.

Le lymphome B diffus à grandes cellules se définit comme une prolifération diffuse de cellules B lymphomateuses de grande taille, dont le noyau est deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal, ou plus grand que celui d'un macrophage.

Il se présente sous différents aspects morphologiques, certains fréquents, d'autres plus rares. [10 ; 11]

Morphologiquement, on distingue quatre variantes principales des LMNH B diffus à grandes cellules et quelques sous types plus rares : [11]

- Centroblastique

La population cellulaire est majoritairement formée d'éléments de taille moyenne à grande (10 à 14 μm), dotés d'un noyau arrondi ou ovoïde, à chromatine claire, porteur de deux à quatre nucléoles, classiquement accolés à la membrane nucléaire. Le cytoplasme est peu abondant, discrètement basophile. Ces éléments correspondent aux centroblastes de l'ancienne classification de Kiel.

Dans la variante monomorphe, ce type cellulaire domine. Il s'y mêle cependant souvent des cellules clivées dont les noyaux présentent des incisures. Dans certains cas, les centroblastes sont polylobés : les noyaux en « pétales de fleurs » gardent une chromatine claire et de petits nucléoles périphériques. Les lymphomes B diffus dits polymorphes comportent un contingent d'immunoblastes, jusqu'à 90%.

Notre cas correspond à ce sous type histologique.

- Immunoblastique

La prolifération est à plus de 90%, composée d'immunoblastes, définis comme des cellules de grande taille au cytoplasme abondant et basophile et au noyau régulier, clair, porteur d'un nucléole central, volumineux. Une

différenciation plasmocytaire, qui se traduit par la polarisation du noyau dans la cellule et la bi- ou plurinucléation, peut s'observer.

- Anaplasique

Les cellules sont de grande taille, parfois cohésives en amas ; le cytoplasme, abondant, est grisâtre ou faiblement basophile, et le noyau arrondi, ovoïde ou polylobé, est bien nucléolé.

- Riche en cellules T ou histiocytes

Dans cette forme, une minorité (moins de 10%) de cellules B sont masquées au sein d'un infiltrat de petits lymphocytes T ou d'histiocytes. Ces cellules B lymphomateuses peuvent ressembler à des centroblastes, des immunoblastes, ou présenter des noyaux plus irréguliers, plurilobés, avec de volumineux nucléoles, les faisant ressembler à une cellule de Hodgkin ou de Reed-Sternberg.

Ces sous types n'ont pas d'impact pronostique.

c. Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire :

L'essor des techniques immunohistochimiques, le développement des anticorps monoclonaux, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont abouti à de profonds remaniements dans la conception histogénétique et la classification des lymphomes.

c.1.L'immuno histochimie :

Intérêts de l'immunohistochimie :

ü Déterminer l'origine B ou T des lymphomes.

- ü Différencier certaines hyperplasies lymphoïdes et LMNH (parfois nécessité d'autres techniques pour faire la différenciation).
- ü Différencier les LMNH d'autres tumeurs malignes non lymphoïdes : carcinome, mélanome, sarcome.

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent un ensemble de molécules (antigènes) membranaires ou cytoplasmiques susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux. Ces molécules sont en fait des marqueurs, ou antigènes de différenciation, permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes.

Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en cluster of differentiation (CD). Ainsi, les antigènes ou molécules CD19, CD20, CD22, CD79a, les chaînes lourdes et légères d'immuno-globulines, PAX5, MUM1/IRF4 sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$ sont l'apanage des lymphocytes T.

Dans les LBDGC, les marqueurs B sont généralement exprimés : CD19, CD20, CD22 et CD79a. CD10 est positif dans 25 à 50% des cas. [10 ; 11]

Dans notre cas, les cellules tumorales exprimaient intensément l'anticorps anti-CD20, et étaient négatives pour les anticorps anti-CD3 et anti-CD10.

Quel que soit leur phénotype B ou T, les cellules lymphoïdes engagées dans un cycle mitotique expriment l'antigène Ki-67. Cet antigène, actuellement détectable sur des tissus fixés et inclus en paraffine, est très utile pour apprécier le grade des lymphomes malins en fonction du pourcentage de cellules en cycle ; il

s'agit d'un marquage nucléaire comme dans notre cas où 60% des cellules étaient marquées par le Ki-67. [10 ; 11]

Certains LBDGC sont associées aux virus de l'Epstein Barr, dont 10% surviennent chez les immunocompétents (y compris les LBDGC EBV + des sujets âgés et le lymphome de Burkitt de forme africaine), mais la majorité de ces lymphomes sont connus chez les immunodéprimés ou en post-transplantation ainsi que chez les patients atteints par le VIH. Et l'infection latente des cellules malignes infectées par l'EBV peut être démontrée par la recherche de la LMP1 (latent membrane protein) ou par hybridation in situ (EBER).

La recherche de l'EBV dans notre cas avait objectivé un marquage cytoplasmique de la plupart des cellules tumorales par la LMP1. [11]

c.2.La cytogénétique : [2 ; 3 ; 9 ; 10 ; 11 ; 18]

De nombreuses anomalies cytogénétiques récurrentes ont été décrites dans le LBDGC. Aucune n'est cependant strictement spécifique. Toutes contribuent probablement à la genèse des LBDGC, selon la théorie de l'accumulation d'anomalies génétiques.

La plus fréquente (20 à 40% des cas) est une anomalie de la région 3q27, impliquant l'oncogène BCL6. L'expression de ce gène peut être consécutive à une translocation dont la nature peut varier.

Les anomalies de l'oncogène BCL2 (gène anti-apoptotique localisé en 18q21) sont présentes dans 20% des cas, et sont observés soit dans les LBDGC de novo, soit dans les lymphomes folliculaires transformés.

Plus rarement, on constate des translocations de type « Burkitt », telle la t(8 ;14), impliquant l'oncogène C-MYC et un gène d'immunoglobuline.

Quant au profil d'expression génique, on identifie deux signatures différentes : de type centre germinatif et de type lymphocyte activé. Ces profils permettront probablement de cibler les choix thérapeutiques.

Chez l'enfant, la réalisation d'une analyse cytogénétique est recommandée dans tous les lymphomes non hodgkiniens. Elle est décisionnelle dans les lymphomes de Burkitt et les lymphomes anaplasiques, alors qu'elle est pour le moment optionnelle dans les lymphomes diffus à grandes cellules.

- Dans le lymphome de Burkitt, le réarrangement du locus c-MYC (bande 8q24) est une anomalie chromosomique constante et fait partie de la définition de cette entité, sous forme d'une translocation $t(8;14)(q24;q32)$ dans 80 à 90% des cas, ou de ses variantes.
- Dans les LBDGC, il n'y a pas de réarrangements spécifiques. Celui du locus c-MYC n'est pas pathognomonique du lymphome de Burkitt puisqu'il est détecté dans environ 10 à 25% des LBDGC de l'enfant, il est plus fréquent que dans les LBDGC de l'adulte (5 à 10% des cas).

En revanche, le réarrangement des loci BCL6 et BCL2 sont beaucoup plus rares que dans les LBDGC de l'adulte.

4.3.6. Diagnostic différentiel :

Plusieurs diagnostics peuvent être discutés devant une tumeur à cellules rondes de l'ovaire chez l'enfant.

La difficulté diagnostique est réelle, avec le lymphome de Burkitt (tableau 8) au premier plan et les autres au deuxième.

a- Le lymphome de Burkitt : [35 ; 39 ; 10 ; 11]

Sur le plan histologique, Le lymphome de type Burkitt est une variante caractérisée par une taille de cellules et une forme de noyau plus hétérogènes. Il réalise une prolifération diffuse de cellules néoplasiques de taille moyenne qui sont décrites comme cohésives.

Elles sont tassées les unes contre les autres avec un aspect monotone ; les noyaux sont ronds avec 2 à 3 nucléoles basophiles ; leur cytoplasme est fortement basophile avec des vacuoles lipidiques souvent positive. Le nombre de mitoses est élevé.

Du point de vue immunologique, les cellules tumorales sont caractérisées par une expression constante de Sig.

Il s'agit le plus souvent de chaînes légères et lourdes d'immunoglobulines.

Sur les coupes congelées, on trouve de plus constamment l'expression de CD 10 (antigène commun des LAL), ainsi que CD 19 et CD 22.

Le nombre de cellules prolifératives Ki-67 positives atteint des chiffres très élevée avec une moyenne d'environ 100%, contrairement aux LMNH B diffus à grandes cellules : le Ki67 n'atteint jamais 100%.

Tableau 8 : comparaison entre LBDGC et lymphome de Burkitt

		Burkitt	LBDGC
Morphologie		Prolifération diffuse de cellules de taille moyenne, basophiles, avec un cytoplasme abondant et noyau plurinucléolé	Prolifération diffuse de grandes cellules à noyaux irréguliers, parfois clivées ou anaplasiques
Phénotype		CD19+, CD20+ CD10+ CD5- CD23- SIgM+	CD19+ CD20+ CD5+/- CD10+/- SIg +/-
Translocations	Type	t(8 ;14) t(2;8) t(8 ;22)	t(3;14)
	Fréquence	100%	5 - 10%
	Gènes d'Ig réarrangés	IgH ou IgL	IgH ou IgL
	Proto-oncogène	c-myc (8q24)	Bcl-6 (3q27)
	Mécanisme	Facteur de transcription contrôlant la prolifération la différenciation et l'apoptose	Gène contrôlant la maturation des cellules du centre germinatif
Relation avec l'EBV		+	+/-

b- lymphome lymphoblastique : [17]

Représentent 25 à 35% des cas de lymphomes de l'enfant. Ils correspondent à des proliférations malignes développées aux dépens de précurseurs lymphoïdes. La TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase), marqueur « d'immatunité » lymphoïde, est habituellement positive.

L'immunophénotypage permet de préciser la lignée en cause, T ou B, et son degré de différenciation. La majorité des cas dérive des précurseurs de lignée T. une minorité, appelée autrefois « ni T ni B » et maintenant B précurseurs (moins de 20%), correspond à des précurseurs B CD19+, CD79a+, CD10+/-, Sig- et s'apparentent aux leucémies lymphoblastiques « communes ». Alors que les LBDGC sont des lymphomes B périphériques originaires du centre germinatif ; donc c'est un lymphome développé à partir de cellules B matures n'exprimant pas la TdT.

Dans les lymphomes lymphoblastiques, il n'a pas été trouvé d'anomalies chromosomiques spécifiques. Il a été rapporté dans certains cas des anomalies ou des translocations intéressant la région q11 du chromosome 14 ou la région q32 du chromosome 7, où sont localisés les gènes des récepteurs alpha et bêta des Cellules T.

c- Autres tumeurs : [19]

Ø Les tumeurs germinales

Représentent 75 à 80% des tumeurs néoplasiques ovariennes chez l'enfant; ces tumeurs sont divisées en 5 groupes selon le degré de différenciation et les composants cellulaires impliqués.

Le dysgerminome est le moins différencié de ces tumeurs et comparable au seminome chez l'homme. C'est une tumeur rarement bilatérale (10%).

Il s'agit de masses fermes et charnues à surfaces lisse ou bosselée, lobulées à la coupe ; la coloration peut être blanchâtre, rosée ou grisâtre.

L'erreur diagnostique peut se faire avec le lymphome B diffus à larges cellules.

La principale similitude entre ces deux tumeurs est le gros nucléole central présent dans les cellules néoplasiques.

Le dysgerminome est composé normalement de grandes cellules, certaines polygonales positives au PAS, ces éléments sont séparés par des septa fibreux plus ou moins denses, parsemés de lymphocytes et de cellules type Langhans. Les cellules tumorales possèdent un noyau arrondi centré et un cytoplasme granulaire ; les cellules sont riches en glycogène et phosphatase alcaline.

Alors que l'examen microscopique du lymphome diffus à grandes cellules est fait de nappes de cellules qui, si elles sont mal fixées, peuvent avoir un aspect pseudo-alvéolaire. Le cytoplasme est important, amphophile, habituellement positif au MGP et négatif au PAS. Le noyau est souvent excentré.

C'est l'étude immunohistochimique qui permet de redresser le diagnostic en montrant une positivité des cellules tumorales par les marqueurs lymphoïdes dans le cas de lymphome

Ø Les tumeurs des cordons sexuels, y compris la tumeur de la granulosa représente 1 à 10% des tumeurs malignes ovariennes chez les filles moins de 20ans, et plus de 47% d'erreurs diagnostiques selon certaines séries.

Contrairement au lymphome, la tumeur de la granulosa est rarement bilatérale (5%). Cette tumeur se développe localement, ne donnant qu'exceptionnellement des métastases.

Cliniquement ces tumeurs s'accompagnent chez l'enfant, d'une précocité iso-sexuelle due à un accès d'œstrogènes. Un développement mammaire, l'apparition de poils pubiens et axillaires et une accélération du développement somatique sont observés chez $\frac{3}{4}$ des jeunes porteurs d'une telle tumeur. Ces signes cliniques ne sont jamais retrouvés lors d'un lymphome. Chez l'adulte, les signes fonctionnels les

plus courants sont des troubles des règles ou des métrorragies après la ménopause [72]

Histologiquement, la confusion est possible avec les patients porteurs d'un lymphome diffus ; elle résulte en partie de la mauvaise interprétation de l'aspect en des corps de Call-Exner. Dans le lymphome, l'aspect est formé par les histiocytes contenant des nombreuses cellules phagocytées parfois en mitose (plus de cinq mitoses par champ).

Au contraire, les corps de Call-Exner sont des dégénérescences de zones de raréfaction, pouvant contenir du matériel éosinophile avec un ou plusieurs nucléoles pycnotiques.

Les corps de Call-Exner sont entourés de cellules dans lesquelles les noyaux clairs, ovales ou anguleux, en aspect de 'grains de café' et sont disposés au hasard.

La tumeur de la granulosa présente des formations pseudo-folliculaires et peut contenir des cellules lutéales avec un cytoplasme abondant ; ces aspects ne sont pas vus dans les lymphomes à grandes cellules. De plus, les tumeurs de la granulosa chez les enfants comme chez les adultes montrent une grande variété d'aspects microscopiques par rapport à la monotonie cellulaire des lymphomes.

Ø Chez l'adulte, et du fait de leur fréquence (60% des tumeurs ovariennes), le premier diagnostic différentiel est représenté par les tumeurs épithéliales de l'ovaire qui sont positives pour les marqueurs épithéliaux et négatives pour les marqueurs lymphoïdes; le plus souvent kystiques, elles peuvent présenter une composante solide prédominante, en particulier les tumeurs de Brenner et à cellules claires.[11]

Alors que les tumeurs épithéliales représentent moins de 20% des tumeurs ovariennes chez l'enfant.

4.3.7. Traitement des lymphomes ovariens :

Les lymphomes malins non hodgkiniens peuvent être schématiquement séparés en formes « indolentes » et « agressives » selon leur présentation clinique. L'archétype des formes agressives est le LBDGC qui est curable dans 50% des cas, tous facteurs de risque confondus. [12]

Du fait de leur rareté, il n'y a pas de traitements standards pour les LNH ovariens primitifs [24]. Dans la littérature, le traitement de ces lymphomes demeure chirurgical, complété par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

La plupart des patients étaient traités par la chirurgie suivie d'une chimiothérapie. [24]

Chez l'enfant, les protocoles proposés ont été basés sur des traitements planifiés pour les adultes ; malgré un grand taux de guérison de l'ordre de 70-90% actuellement, il était évident que les enfants étaient plus vulnérables aux conséquences de cette thérapie comprenant l'infertilité et la cardiotoxicité. [17]

Raison pour laquelle, il existe toujours de fortes nécessités pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques qui peuvent non seulement réduire les complications secondaires, sans altérer le taux de survie général tout en améliorant le taux de rétablissement.

a. Moyens et indications thérapeutiques :

a.1.La chirurgie :

C'est la première étape thérapeutique pour tous les auteurs.

Elle a premièrement un rôle diagnostique ; les prélèvements permettront une analyse anatomo-pathologique qui affirmera la nature lymphomateuse de la tumeur.

Elle permet aussi de stadifier le lymphome.

Elle a un rôle curatif ; le geste chirurgical réalisé est celui d'une annexectomie le plus souvent bilatérale; le temps chirurgical permet une exploration minutieuse et méthodique de la cavité abdominale et autorise certains gestes opératoires.

On reconnaît l'inconvénient d'une chirurgie large intra abdominale : en effet elle retarde l'instauration de thérapeutique complémentaire telle que la chimiothérapie. [26]

Enfin, elle peut avoir un rôle palliatif : lever d'une compression intestinale, urinaire, nerveuse ou médullaire.

On note que chez l'enfant, il est de règle de réduire la chirurgie à une annexectomie unilatérale sauf indication contraire venant d'une extension tumorale intra-abdominale [9 ; 17].

Et c'est le cas de notre patiente qui a bénéficié d'une annexectomie gauche avec plusieurs biopsies.

a.2. La Radiothérapie :

En ce qui concerne les formes localisées, compte tenu du petit nombre de cas de lymphome ovariens primitifs, aucune étude randomisée n'a pu être effectuée.

Dans ces formes localisées, une association de protocoles moins lourds de chimiothérapie à une radiothérapie peut être proposée.

Chez l'enfant, la radiothérapie n'a plus sa place dans le traitement.

Il reste peut être de très rares indications dans les lymphomes à grandes cellules : irradiation d'une masse résiduelle ou du système nerveux central en cas d'atteinte méningée.

a.3. La Chimiothérapie :

Les lymphomes ovariens relèvent du même traitement que les autres lymphomes non hodgkiniens, c'est-à-dire une polychimiothérapie intensive ou une chimiothérapie peu agressive et c'est selon l'index pronostique international.

Le CHOP, (association de Cyclophosphamide, de Doxorubicine, de Vincristine et de Prednisone), demeure le protocole de chimiothérapie de référence, et constitue le principal traitement à visée curative des formes agressives.

Des protocoles dits de 2^e et de 3^e générations ont par la suite été proposés en augmentant le nombre de médicaments. Plus complexes, ils ont semblé donner lieu, par comparaison rétrospective, à des résultats supérieurs à ceux de CHOP. [17 ; 9 ; 11 ; 24]

La séquence thérapeutique chirurgie-chimiothérapie-radiothérapie sera efficace dans 60% des cas. [34]

Actuellement, le traitement des formes localisées relève d'un traitement par chirurgie et chimiothérapie avec choix du protocole selon l'index pronostique international.

Notre patiente a bénéficié, en plus d'une chirurgie première, d'une chimiothérapie adjuvante postopératoire en suivant le protocole CHOP en six cycles.

a.4. Immunothérapie : anti-CD20 et bénéfice

Parmi les nouvelles approches thérapeutiques, les anticorps monoclonaux semblent ouvrir de nouvelles perspectives, en particulier l'anti-CD20.

Le Rituximab (Mabthéra*) est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie spécifiquement à l'antigène CD20 présent sur plus de 90% des lymphomes malins de phénotype B. [4]

L'arrivée du rituximab a complètement modifié la prise en charge des malades et l'association rituximab-chimiothérapie (R-CHOP) est actuellement le standard de traitement des LBDGC, du moins chez les malades âgés et les malades jeunes de bon pronostic. [11]

Déjà disponible pour les lymphomes de l'adulte, l'intérêt de l'anti-CD20 n'a pas été démontré, pour l'instant, dans les lymphomes de l'enfant.

4.3.8. Pronostic des lymphomes ovariens :

Comme pour les lymphomes en général, le pronostic d'un lymphome ovarien dépend de plusieurs facteurs : le phénotype : B ou T, le grade : bas ou haut, la nature primitive ou secondaire, et le stade de la maladie.

Pour certains auteurs, le phénotype est probablement le facteur pronostique le plus important, ainsi les lymphomes de phénotype B semblent avoir un bon pronostic par rapport aux lymphomes de phénotype T.

Le lymphome primitif semble avoir un meilleur pronostic que le secondaire.

Dans les lymphomes B à grandes cellules, l'hyperexpression de Bcl-2, protéine anti-apoptotique, a été associée à un pronostic péjoratif, tandis que Bcl-6, marqueur du centre germinatif, a été décrit comme associé à un meilleur pronostic [11]. L'association à l'EBV des LBDGC présente un facteur de mauvais pronostic [49].

Les LNH qui touchent le plus les ovaires sont les types agressifs qui répondent le mieux aux traitements chimiothérapiques et qui ont actuellement le plus de chance de guérison ; avec un pronostic plus favorable pour les formes localisées, et un taux de survie à 5 ans estimé à 70% pour les LBDGC ovariens primitifs. [20]

Chez l'enfant, le pronostic des LNH s'est radicalement transformé pendant les vingt dernières années. Avant 1970, 5 à 30% des enfants guérissaient; alors que maintenant la proportion de succès s'est inversée avec 70 à 90% des guérisons. [17]

Une analyse multiparamétrique internationale portant sur un grand nombre de patients, a montré que les facteurs pronostiques péjoratifs les plus importants retenus sont les suivants :

- ü Un âge supérieur à 60 ans
- ü Un stade d'Ann Arbor III ou IV
- ü Un nombre de localisations extra-ganglionnaires supérieur ou égal à 2.
- ü un score d'activité de l'organisation mondiale de la santé OMS (ou *performance status*) ≥ 2 . (Tableau 9). [7]
- ü Et un taux de la Lacticodéshydrogénase (LDH) élevé.

Tableau 9 : Score d'activité de l'Organisation mondiale de la santé

Score	Définition
0	Patient ambulatoire et asymptomatique
1	Présence de symptômes, gêne dans les activités physiques ou soutenues, mais patient ambulatoire
2	Symptomatique, le patient reste capable de s'occuper de lui-même mais le repos quotidien est nécessaire (alitement < de 50% du temps de veille)
3	Repos et aliment >50% du temps de veille (peut encore effectuer seul les activités simples pour s'occuper de lui-même)
4	Confiné au lit (nécessite l'aide d'une tierce personne pour s'occuper de lui-même)

On obtient ainsi les catégories suivantes :

- Catégories dites de risque faible : zéro ou un facteur de risque
- Catégories dites de risque faible intermédiaire : deux facteurs de risque
- Catégories dites de risque élevé intermédiaire : trois facteurs de risque
- Catégories dites de risque élevé : quatre ou cinq facteurs de risque

Le taux de rémission complète et la survie à cinq ans sont clairement différents en fonction de ce score. On peut alors, étant donné l'importance de l'âge, qui a le poids le plus important, établir un index pronostique international (IPI) adapté à l'âge (tableau 10). [7]

Pour chacune de ces trois catégories, il reste alors trois facteurs pronostiques indépendants (le nombre de localisation extra-ganglionnaire ayant disparu) : le stade, le taux de LDH et l'indice de performance.

C'est l'IPI adapté à l'âge qui est le plus fréquemment utilisé.

Tableau 10 : Exemple de l'International Pronostic Index (IPI) ajusté à l'âge pour les patients de moins de 60 ans : score pronostique pour les lymphomes B diffus à grandes cellules*

Catégories à risque	Nombre de facteurs**	% des patients au diagnostic	Survie globale à 5 ans (%)*
Faible	0	22	83
Faible intermédiaire	1	32	69
Elevé intermédiaire	2	32	46
Elevé	3	14	32

*Probabilité de survie indiquée ont été significativement améliorées avec l'arrivée des anticorps anti-CD20.

**Parmi les 3 facteurs suivants : stade II ou IV, taux de lactico-déshydrogénase supérieur à la normal, score d'activité OMS > 1.

4.3.9. Evolution des lymphomes ovariens

Le taux de survie global est variable selon les séries.

Dans les études rétrospectives :

Ø Dans l'étude de Woodruff et Coll.[40], la survie globale est de 5,7% correspondant à deux personnes sur 35 : une survie à 1 an, et une survie à 16 ans.

Le pourcentage est le même pour les survies à 5 ans : 2 cas sur 35. (cf. tableau 11)

Ø Dans l'étude de Chorlton et Coll.[70], la survie globale est de 10% correspondant à deux cas sur 19 : une survie sans signe de récurrence à 17 ans, et un cas de survie avec signes tumoraux évolutifs à 40 mois.

On note donc un seul cas (5%) de survie à 5 ans sans rechute du lymphome. (cf. tableau 11)

Si on compare l'étude de Peters (1968) rapportée par Iaffaioli [50] et celle de Chorlton, on note une différence en termes de survie en ce qui concerne les stades I :

Ø 45% de survie à 1 an pour Chorlton contre 92% pour Peters.

Ø 22% de survie à 5 ans pour Chorlton contre 58 à 68% pour Peters.

La différence est expliquée par une mauvaise classification initiale des cas de lymphomes ovariens dans l'étude de Chorlton.

Ø Pour Rotmensh et Coll.[40] dans leur revue de 55 lymphomes ovariens, la survie globale est de 7% et correspond aux quatre cas de survie à 5 ans sans récurrence. (cf. tableau 11)

Ø Dans l'étude d'Osborne et Coll.[71] :

○ La survie générale est de 35% à 5 ans, et de 25 % à 10-15 ans

○ La survie des lymphomes de faible agressivité est de 75% à ans

○ La survie sans signe de rechute du lymphome à 5 ans est de 16% et correspond à 7 cas sur 42. (cf. tableau 11)

Ø L'analyse de 34 cas par Fox et Coll.[31] retrouve un taux de survie globale de 44% (15 cas) avec 5 survies à 5 ans (17%) (dont un cas de survie à 22 ans par chirurgie seulement), 3 survies à 3 ans et 7 survies à 1 an.

La survie à 1 an des tumeurs unilatérales est de 77%, celle des tumeurs bilatérales de 46%.

La survie moyenne est de 60 mois pour les stades IE et IIE, et de 6 mois pour les stades IV (classification Ann Arbor).

Ø Dans l'étude de Monterroso et Coll.[28] (32 cas), la survie globale est de 47% (15 patientes) ; celle sans signe de rechute est de 37% (12 cas) ; la survie à 5 ans sans signe de récurrence est de 22% (7 cas) . (cf. tableau 11)

Tableau 11 : Résumé de cas de survie à 5 ans ou plus sans signe de récurrence

<u>Références</u>	<u>. Age</u> <u>. Type du lymphome</u>	<u>. Localisation</u> <u>. Stade</u>	<u>. Traitement</u>	<u>. Survie sans signe de récurrence</u>
<u>Woodruff 1963</u>	. 15 ans . L. lymphocytaire	Ovaire droit Intestin Puis ovaire gauche	1) Annexectomie droite et résection intestinale 2) Un an plus tard : hystérectomie gauche 3) Radiothérapie	Survie à 16 ans
	. 62 ans . L. lymphocytaire	Ovaire droit Utérus	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie • Radiothérapie 	DC à 6 ans sans récurrence clinique du lymphome (pathologie intercurrente : diabète) Pas d'autopsie réalisée.
<u>Cholton 1974</u>	. 32 ans . L. lymphocytaire	Stade I de FIGO (Tumeur = 2cm)	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Radiothérapie 	Survie à 17 ans
<u>Rotmensch 1982</u>	. 10 ans . L. de Burkitt	Ovaire gauche	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie bilatérale • Hystérectomie (8 ans plus tard) 	Survie à 19 ans
	. 31 ans . L. folliculaire	Ovaire droit (Tumeur = 6 cm)	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie droite 	Survie à 32 ans
	. 43 ans . L. folliculaire	Ovaire droit (Tumeur = 6 cm)	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie droite et Hystérectomie 	Survie à 8 ans
	. 16 ans	Ovaire droit	1) Annexectomie droite et	Survie à 17 ans

	. L. lymphocytaire	(Tumeur = 7 cm) Puis ovaire gauche	Radiothérapie 2) Un an plus tard : Hystérectomie et Annexectomie gauche	
<u>Osborne 1983</u>	. 11 ans . L. de Burkitt	Ovaire droit et gauche (9 et 6 cm) Utérus Abdomen Mésentère Stade IV de FIGO Localisations pulmonaires (2 ans plus tard)	1) Annexectomie bilatérale Hystérectomie Chimiothérapie 2) Chimiothérapie intensive lors de la récurrence	Survie à 7 ans et 8 mois (avec récurrence à 2 ans)
	. 14 ans . L. de Burkitt	Ovaire droit et gauche (9 et 6 cm) Appendice Stade III de FIGO	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Radiothérapie • Chimiothérapie 	Survie à 5 ans et 5 mois
	. 30 ans . Découverte accidentelle lors d'une grossesse . L. de Burkitt	Ovaire droit et gauche (20 et 11 cm) Mésentère Stade III de FIGO	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie bilatérale • Omentectomie • Chimiothérapie 	Survie à 9 ans et 2 mois
	. 2 ans . L. B diffus à grandes cellules	Ovaire droit (15cm) Stade Ia	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie droite, biopsie ovaire gauche • Appendicectomie 	Survie à 5 ans et 7 mois
	. 34 ans	Ovaire droit (19cm)	<ul style="list-style-type: none"> • Annexectomie bilatérale 	Survie à 10 ans et 3 mois

	. L. B diffus à grandes cellules	Stade Ia	• Hystérectomie	
	. 53 ans . L. B diffus à grandes cellules	Ovaire droit et gauche (18 et 22cm) Stade III	• Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Radiothérapie	Survie à 8 ans et 8 mois
	. 32 ans . L. folliculaire	Ovaire droit (6cm) Stade Ia	• Annexectomie droite • Radiothérapie	Survie à 5 ans et 5 mois
<u>FOX 1988</u>	NP	NP	NP	NP
<u>MONTERROSSO 1993</u>	. 16 ans . L. B diffus à grandes cellules	Ovaire gauche (8 cm) Stade IE Ann Arbor	• Annexectomie droite • Chimiothérapie	Survie à 8 ans et 9 mois
	.30 ans . L. Burkitt-like	Ovaire droit et gauche (11 et 20cm) Mésentère	• Annexectomie bilatérale • Résection nodule mésentère • Chimiothérapie	Survie à 12 ans
	. 14 ans . L. B diffus à grandes cellules	Ovaire droit (12cm) Ganglions sus et sous diaphragmatiques Stade IV	• Annexectomie droite • Chimiothérapie	Survie à 6 ans (avec rechute à 9 mois)
	. 2 ans . L. Burkitt-like	Ovaire droit et gauche (8 et 6 cm) Stade IV Ann Arbor	• Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Radiothérapie • Chimiothérapie	Survie à 16 ans et 5 mois
	. 61 ans . L. folliculaire	Ovaire droit et gauche (3 et 4 cm) Ganglions Pelviens Plèvre	• Annexectomie bilatérale • Radiothérapie • Chimiothérapie	Survie à 9 ans (avec rechute à 2 ans)

		Stade IV Ann Arbor		
. 33 ans . L. B diffus à grandes cellules	Ovaire droit et gauche (6 et 6 cm) Stade IV Ann Arbor Ganglions axillaires et inguinaux Foie Os (vertèbres, pelvis) Stade IV Ann Arbor	• Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Chimiothérapie • Radiothérapie		Survie à 17 ans
. 35 ans . LBDGC immunoblastique	Ovaire droit et gauche (4,2 et 7,5 cm) Mésentère Rectum Appendice Ganglions iliaques et inguinaux	• Annexectomie bilatérale • Hystérectomie • Chimiothérapie		Survie à 6 ans

Abréviation :

- NP : non publié
- L. : lymphome
- DC : décès
- LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

On constate que la survie globale des lymphomes ovariens est faible, les meilleurs chances de survie concernaient les patientes porteuses d'un lymphome ayant dans la classification de FIGO ou Ann Arbor un stade localisé (stade Ia ou IE) et bénéficiant d'un traitement adéquat.

Avec le développement de nouvelles thérapeutiques, adaptés à chaque cas, on a pu obtenir de meilleurs taux de survie allant jusqu'à 70% à 5 ans pour les LBDGC ovariens primitifs. [20]

Dans notre cas, l'évolution était bonne avec un recul de 12 mois.

IV. Synthèse de notre observation

L'observation que nous rapportons, illustre un cas rare de LMNH B diffus à grandes cellules de l'enfant de localisation ovarienne primitive associé à l'EBV, qui pose problème de prise en charge, vu la rareté des cas rapportés dans la littérature (absence de consensus), et d'explication pathogénique (relation avec l'EBV : virus incriminé essentiellement dans la genèse du lymphome de Burkitt).

Sa relation avec le LBDGC a été largement étudiée chez le sujet âgé de plus de 60 ans, avec très peu de cas rapportés chez les sujets de moins de 40 ans, notamment chez les enfants.

Le diagnostic de LMNH B diffus à grandes cellules, dans notre cas, a été retenu sur les aspects histologiques et immunohistochimiques.

C'est à partir du cas de l'enfant B.I..., qu'on a fait rappeler la rareté du lymphome malin non hodgkinien ovarien, en général, et primitif, en particulier; que nous avons étudié le profil caractéristique des LBDGC ; ainsi que nous avons mis le point sur le rôle de l'EBV dans la genèse des lymphomes.

Les cas publiés de LMNH ovariens primitifs sont peu nombreux et restent hétérogènes en ce qui concerne les modalités thérapeutiques, le phénotype, le type histologique du lymphome et la surveillance ultérieure.

Leur diagnostic définitif est anatomopathologique. Le traitement demeure chirurgical complété par la chimiothérapie et la radiothérapie. Le pronostic reste principalement lié au grade de la tumeur.

Notre patiente, bien que âgée de 13ans, avait une particularité sur le plan anatomopathologique, puisqu'elle présentait un lymphome d'histologie fréquente chez l'adulte et ne représentant que 10% des cas chez l'enfant ; mais plus encore,

une nouvelle entité histologique décrite, selon la classification récente de l'OMS 2008 des lymphomes, chez les sujets âgés, et qui est le LBDGC EBV positif.

Ces dernières années, il a été apprécié que les adultes en bonne santé d'un âge avancé sont à risque pour des lymphomes à cellules B associés à l'EBV, initialement déclarés comme « lymphomes séniles à cellules B associés l'EBV » selon la classification de l'organisation mondiale de la santé dans sa 4^e édition en 2008.

Ces lymphomes représentent un groupe de lymphoproliférations de cellule B clonale, semblable, dans beaucoup d'aspects, aux syndromes lymphoprolifératifs vu chez les immunodéprimés ; mais en se produisant chez les patients de plus de 50 ans, chez qui il existe une détérioration immunologique issue du processus de vieillissement, c'est-à-dire la sénescence immunitaire.

Bien que le mécanisme précis ne soit pas totalement clarifié et le rôle de l'infection par l'EBV dans la pathogenèse des LBDGC ne soit pas très bien connu, il est largement admis que l'immunité du patient joue un rôle crucial dans la genèse des lymphomes associés à l'EBV. [63]

Nous pourrions également évoquer que notre patiente a eu une infection par l'EBV durant ses premières années de vie, restant à l'état latent et s'activant à la suite d'une immunodépression passagère induisant l'apparition du lymphome.

Toutefois, les caractéristiques clinicopathologiques et le suivi des lymphomes B EBV+ liés à l'âge restent limités, en raison de l'inclusion d'un petit nombre de patients et en l'absence de la comparaison avec les LBDGC EBV négatifs.

Ces lymphomes sont habituellement extraganglionnaires dans environ 70% des cas; ils peuvent concerner la peau, le tractus gastro-intestinal, les poumons...

Sur le plan épidémiologique, il n'y a aucune prédilection ethnique ou géographique pour ce type de lymphome.

Histologiquement, l'architecture des tissus est effacée par les grandes infiltrations de cellules B monomorphes ou polymorphes, avec fréquemment des immunoblastes ou des cellules Reed-Sternberg-like, accompagnée par une variable réaction lympho-histiocytaire et une composante nécrotique fréquente.

Les cellules B EBV+ sont d'habitude positives pour CD20, CD79a, MUM1 et LMP1,

EBNA-2 est également détectée dans le noyau de ces cellules ; mais pas pour CD15, CD10 ou Bcl6.

Afin de caractériser davantage cette maladie, plusieurs études ont été rapportées.

L'étude comparative menée par **OYAMA et al.**, entre ces lymphomes EBV+ liés à l'âge et les LBDGC EBV- , faite sur 96 patients, a montré que les patients atteints des lymphomes à cellules B EBV+ présentent une distribution d'âge plus élevée, avec un âge médian de 70-79 ans.

Bien que sept patients ont été trouvés à moins de 40 ans ; et compte tenu de ces rares cas, le terme de « lié à l'âge » peut être plus approprié que celui de « sénile » pour mieux faire comprendre la répartition globale par âge des LBDGC EBV+ sans prédisposition immunitaire.

Les cas de moins de 40ans ont été exclus de cette étude parce qu'on n'a pas pu éliminer la possibilité qu'ils puissent être associés à un déficit immunitaire primaire ou à l'infection chronique active liée à l'EBV. [48 ; 49 ; 53 ; 54 ; 55 ; 59 ; 61]

Nous nous poserons la même question concernant notre cas, y avait-il un déficit immunitaire non étiqueté chez notre patiente âgée de 13 ans, qui peut expliquer la survenue de cette nouvelle entité histologique décrite dans la littérature, exclusivement chez les sujets âgés.

Perspective :

Malheureusement, notre capacité de comprendre la biologie des lymphomes pédiatriques n'a pas pu aider pour formaliser le traitement.

Cibler l'EBV peut donner une alternative thérapeutique des lymphomes EBV positifs chez les enfants.

Résumé

Le lymphome malin non hodgkinien de l'ovaire est rare, encore plus exceptionnelle est sa localisation primitive.

La clinique est celle de toutes les tumeurs ovariennes.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomo-pathologique de la tumeur.

Le traitement demeure chirurgical, complété par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Le pronostic dépend de plusieurs facteurs.

Nous rapportons l'observation d'un cas de lymphome malin non hodgkinien primitif de l'ovaire chez une fille de 13ans.

Devant un tableau de gêne et de distension hypogastrique, l'examen objective une masse ovarienne confirmée par l'imagerie. On réalise alors une annexectomie gauche.

Notre patiente, bien que âgée de 13ans, avait une particularité sur le plan anatomopathologique, puisqu'elle présentait un lymphome d'histologie fréquente chez l'adulte et ne représentant que 10% des cas chez l'enfant ; mais plus encore, une nouvelle entité histologique décrite, selon la classification récente de l'OMS 2008 des lymphomes, chez les sujets âgés, et qui est le LBDGC EBV positif.

Le diagnostic de lymphome primitif de l'ovaire a été retenu suite à un bilan d'extension négatif.

Une chimiothérapie adjuvante post-opératoire a été prescrite chez notre patiente.

L'évolution était bonne avec un recul de 12 mois.

Summary

Ovarian non Hodgkin malignant lymphoma is rare; moreover its primary involvement is exceptional.

Clinical features are the same as all ovarian tumours.

The diagnosis is based on the histological and immunohistochemical findings of the tumour.

The treatment remains surgical supplemented by the chemotherapy and/or radiotherapy.

The prognosis depends on many factors.

We report a case of primary ovarian non Hodgkin malignant lymphoma in a 13 years old girl.

An ovarian mass was diagnosed in a context of hypogastric distention and discomfort; and confirmed by imaging findings. We make a left adnexectomy.

Although our patient is 13 years old, she had a histological particularity: since she introduced a lymphoma of histological frequent in the adult and representing only 10 % of cases in the child; but still, a new histological entity, according to the recent classification of the WHO 2008 of the lymphomas, to the elderly, which is EBV- positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

The diagnosis of primary lymphoma of the ovary was kept after a negative extension assessment.

An adjuvant post surgical chemotherapy was prescribed in our patient.

The patient is considered to be in a state of remission with a follow-up period of 12 months.

ملخص

يعتبر الداء اللمفاوي الخبيث الغير الهودجكيني في المبيض نادرا, أما تموضعه الأولي فهو استثنائي.

سريريا, أعراضه تشبه أعراض جميع الأورام المبيضية. و يعتمد تشخيصه على التحليل النسيجي للورم. في حين يبقى العلاج جراحيا و يكتمل بالعلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي. تبقى حظوظ و تطور الحالة المرضية رهينا بعدة عوامل. يتضمن هذا البحث عرضا لحالة مرضية للداء اللمفاوي الخبيث الغير الهودجكيني النادر في المبيض عند فتاة في 13 من عمرها.

أكد فحص المريضة السريري و خاصة الاختبارات التكميلية الإشعاعية وجود كتلة مبيضية, تم على إثرها استئصال المبيض الأيسر.

تتجلى خصوصية الحالة المدروسة في كون الداء اللمفاوي الذي أصاب مريضتنا لا يمثل إلا 10% فقط من الحالات عند الأطفال, علاوة على أنه يمثل صنفا جديدا تم تشخيصه عند المسنين حسب التصنيف الأخير لمنظمة الصحة العالمية عام 2008, والذي يلقب بالداء اللمفاوي ذو الخلايا الكبيرة والايجابي لفيروس الإبتستين بار.

تشخيص الداء اللمفاوي الأصلي المبيضي في حالتنا تم بعد تأكدنا من عدم وجود تموضعات أخرى في الجسد.

تم العلاج جراحيا مع تكملته بالعلاج الكيميائي. تطور الحالة كان إيجابيا في غضون 12 شهرا.

BIBLIOGRAPHIE

1. Georges Delsol

Classification OMS 2008 des lymphomes

Annales de pathologie (2008) 28S, S20—S24

2. G. Russano de Paiva, C. Laurent, L. Lamant, G. Delsol, P. Brousset

Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens

EMC 2009 Elsevier Masson.

3. Richard Delarue

Lymphomes malins

La revue du praticien, Vol: 58. 31 mai 2008

4. R Bouabdallah, J-A Gastaut.

Lymphomes malins ; Hématologie clinique et biologique

Deuxième édition, 2005, pages 339-350

5. Marc Maynadié

Épidémiologie des lymphomes

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 60. 20 janvier 2010

6. Olivier Casasnovas

Imagerie des lymphomes

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 60, 20 janvier 2010

7. Emmanuel Bachy, Gilles Salles

Facteurs pronostiques des lymphomes

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 60, 20 janvier 2010

8. Richard Delarue

Devant quel tableau clinique suspecter un lymphome et comment orienter la prise en charge ?

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 60, 20 janvier 2010

9. Catherine Patte, Marie-José, Terrier-Lacombe, Chantal Bayle.

Lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant : classifications anatomopathologiques, présentations cliniques et traitements

EMC : Editions scientifiques et médicales 1996 Elsevier. Pédiatrie - Maladies infectieuses [4-082-J-30]

10. Kevin Gatter, Francesco Pezzella

Diffuse large B-cell lymphoma

DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY 16:2 2009 Published by Elsevier Ltd.

11. Bosly A., M. Delos, L. Michaux

Lymphomes diffus à grandes cellules B

EMC. 2007 Elsevier Masson. 13-016-A-60.

12. D. Robu, D. Huglo, S. Tricot, E. Malek, J.-P. Jouet, F. Morschhauser

Stratégies de consolidation par Zevalin en traitement des lymphomes malins non hodgkiniens

Médecine nucléaire (2009), mednuc 2009.06.007

13. A.DE MASCAREL, G. BELLEANEE, M. PARRENS
Lymphomes extra ganglionnaires
Ann. Pathol. 1998, 18, n°4, pages 277-297.

14. S.C. Chua, F.I. Rozalli, S.R. O'Connor
Imaging features of primary extranodal lymphomas
Clinical Radiology (2009) 64, 574e588

15. T. Philip, C. Bergeron
Le lymphome de Burkitt : un modèle pour la cancérologie pédiatrique
Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 924-6. 2000 Editions scientifiques et médicales
Elsevier

16. Thierry Philip, Christophe Bergeron, Didier Frappaz
Management of paediatric lymphoma
Baillière's Clinical Haematology Vol.9, No. 4, December 1996

17. C. Patte, L. Brugières et M. -J. Terrier-Lacombe
Lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant
Cancer de l'enfant Médecine-Sciences, Edition chez Flammarion 2008

18. Alain Bernheim, Evelyne Callet-Bauchu, Hélène Poirel. Coordonnatrice :
Hélène Poirel
Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant (< 18 ans) au diagnostic établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France
Pathologie Biologie 52 (2004) 257-259

19. Daniel Von Allmen

Malignant lesions of the ovary in childhood

Seminars in Pediatric Surgery (2005) 14, 100-105

20. Jina Yuna, Seok Jin Kima, Jong Ho Wonb, Chul Won Choic, Hyeon Seok Eomd,
Jin Seok Kime, Min Kyoung Kimf, Jae-Yong Kwakg, Won Seog Kima, Cheolwon
Suhh

Clinical features and prognostic relevance of ovarian involvement in non-
Hodgkin's lymphoma: A Consortium for Improving Survival of Lymphoma
(CISL) report

Leukemia Research 34 (2010) 1175-1179

21. S. Perlman, A. BEN-ARIE, E. FELDBERG and Z. HAGAY.

Non-hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer: a case
report and review of literature

Int J Gynecol Cancer 2005, 15, 554-557

22. ZUCKER Jean-Michel.

Tumeurs malignes de l'ovaire chez l'enfant.

Bull. Cancer ; 1982, volume 69, fascicule 3, pages 304-313.

23. Farid Kosari, Yahya Daneshbod, Reza Parwaresch, Matias Krams, and Hans
Heinrich Wacker

Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the
literature

Am J Surg Pathol; vol. 29, number 11, November 2005

24. Xiao-Ying Zhao. Xiao-Nan Hong; Jun-Ning Cao. Shiang-Jiin Leaw Ye Guo.
Zi-Ting Li; Jian-Hua Chang
Clinical features and treatment outcomes of 14 cases of primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a single-center experience
Med Oncol DOI 10.1007/s12032-010-9578-0. May 2010
25. Russell Vang, L. Jeffrey Medeiros, Roger A. Warnke, John P. Higgins, Michael T. Deavers
Ovarian Non-Hodgkin's Lymphoma: A Clinicopathologic Study of Eight Primary Cases
Mod Pathol 2001;14(11):1093-1099
26. E. Miannay, L. Detourmignies, J. Decocq, A. Delobelle, Y. Robert
Lymphomes malins non hodgkiniens révélés par une tumeur ovarienne à propos de 5 observations
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997; 26 :424-429
27. Tijani Elharroudi, Nabil Ismaili, Hassan Errihani, Abdelouahed Jalil
Primary lymphoma of the ovary
Journal of cancer, Research and therapeutics, 2008 ; vol.4(4), pages 195-196
28. Monterrosso V, Jaffe JF, Merino MJ, Medeiros LJ
Malignant lymphomas involving the ovary: A clinicopathologic analysis of 39 cases
Am J Surg Pathol, 1993 fev, 17(2) : 154-70

29. Takamitsu Inoue, Shigeru Satoh, Mitsuru Saito, Yohei Horikawa, Norihiko Tsuchiya and Tomonori Habuchi
Post-transplant lymphoproliferative disorder involving the ovary as an initial manifestation: a case report
Inoue et al. Journal of Medical Case Reports 2010, 4:184
30. Anh H. Dro, M.D.
Malignant lymphoma of the Ovary : Report of a Case Successfully Managed with Surgery and Chemotherapy
Gynecologic, Oncology 70, 137-140 (1998)
31. FOX H., LANGLEY F.A., GOVAN A.D.T., SHIRLEY HILL A., BENNET M.H.
Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumor: a clinicopathological analysis of 34 cases.
British Journal of obstetric and gynaecology; April 1988, volume 95; pages 386-390.
32. SKODRAS George, FIELDS Valerie, KRAGEL Peter.
Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary.
A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphoma.
Arch. Pathol. Lab. Med; 1994; volume 18; pages 647-650.
33. J CRAWSHAW, S A SOHAIB, A WOTHERSPOON, J H SHEPHERD.
Primary non-Hodgkinien lymphoma of the ovaries: imaging findings
The British Journal of Radiology, 80 (2007), e155-e158.

34. J. Kazadi Buanga, N. Villamizar, E. De Alava, M. Jurado
Lymphome malin non hodgkinien à localisation ovarienne primaire :
Réflexions à propos d'un cas
Revue française Gynécologie. Obstét., 1993, 88, 2, 104-107
35. Szu-Ching Lu, Van-Lin Shen, Ya-Min Cheng et al.
Burkitt's lymphoma mimicking a primary gynecologic tumor
Taiwanese journal obstet gynecol, June 2006, vol 45, n°2
36. Julian A., Crasta and Elisabeth Vallikad
Ovarian lymphoma
Indian journal medical pediatr oncol. 2009 Jan-Mar; 30(1): 28-30
37. CAMUS M., WEIL M., TRANBALOC P.
Localisation ovarienne révélatrice a posteriori d'un lymphome.
La presse médicale; Avril 1988, volume 17, n° 13, page 646.
38. Dimopoulos MA, Daliani D, Pugh W, et al
Primary ovarian non Hodgkin's lymphoma : outcome after treatment with
combination chemotherapy.
Gynecol Oncol. 1997; 64: 446-50
39. K. Magri, D. Riethmuller, R. Maillet
Lymphome de Burkitt pelvien simulant un cancer de l'ovaire.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 280-282.

40. WOODRUFF J.D., NOLI CASTILLO R.D., NOVAK E.R.

Lymphoma of the ovary: a study of 35 cases from the ovarian tumor registry of the American gynecological society.

Am. J. Obst. Gynec; 1963, vol 85, n°7, pages: 912- 918

41. DURFEE H. A., CLARK B. F., PEERS J. H.

Primary lymphosarcoma of the ovary. Report of a case

American journal cancer, JUL 1937, vol. 30, pages: 567-573

42. Paladugu, R. R., Bearman, R. M. & Rappaport H.

Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad : a clinicopathologic study of 38 patients.

Cancer 45, 1980, pages 561-571.

43. Sherif A. Rezk MD, Lawrence M. Weiss MD

Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders

Human Pathology (2007) 38, 1293-1304

44. Fatima Zumla Cader, Pamela Kearns, Lawrence Young, Paul Murray, Martina

Vockerodt

The contribution of the Epstein-Barr Virus to the pathogenesis of childhood lymphomas

Cancer Treatment Reviews 36 2010 348-353

45. Jérôme le Goff, Jean-Claude Nicolas

Virus Epstein-Barr et système immunitaire

Revue française des laboratoires volume 2001, Issue 337, November 2001,
pages 33-46

46. Vincent Maréchal, Tristan Piolot

Le virus Epstein Barr : structure et cycle biologique

Revue française des laboratoires, novembre 2001, N° 337

47. Martine Raphael, hélène A. Poriel

Virus Epstein-Barr et Proliférations lymphoïdes B

Revue Française des laboratoires, Novembre 2001, N° 337

48. Siddique K, Bhandari S, Harinath G.

Epstein-Barr virus (EBV) positive anal B cell lymphoma: a case report and
review of literature.

Ann R Coll Surg Engl, 2010 Apr, 92 (3) : W7-9.

49. Takashi Oyama, Kazuhito Yamamoto, Naoko Asano, Ritsuro Suzuki,
Yoshitoyo Kagami et al.

Age-Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative disorders constitute a
distinct clinicopathologic group : A Study of 96 Patients

Clin Cancer Res 2007; 13 (17) September 1, 2007

50. IAFFAIOLI R. V., FRASCI G., et coll.
Malignant lymphoma of the ovary, report on two cases and review of the literature.
Eur. J. Gynec. Oncol. , 1990, vol. 11, n°3, pages 205-208.
51. Sarah Park, Jeeyun Lee, Young Hye Ko, Arum Han, Hyum Jung Jun, Sang Chul Lee, In Gyu Hwang, Yeon Hee Park, Jin Seok Ahn, Chul Won Jung, Kihyun Kim, Yong Chan Ahn, Won Ki Kang, Keunchil Park, and Won Seog Kim
The impact of Epstein-Barr Virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma
Blood, 1 August 2007, Vol. 110, No. 3, pp. 972-978
52. Jina Yun, Seok Jin Kim, Jong Ho Won, Chul Won Choi, Hyeon Seok Eom, Jin Seok Kim, Min Kyoung Kim, Jae-young Kwak, Won Seog Kim, Cheolwon Suh
Clinical features and prognostic relevance of ovarian involvement non-Hodgkin's lymphoma: A Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) report
Leukimia Research 34(2010) 1175-1179
53. Yoshie Shimoyama, Naoko Asano, Masaru Kojima, Satoko Morishima, Kazuhito Yamamoto, Takashi Oyama, Tomohiro Kinoshita and Shigeo Nakamura
Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: Diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity
Pathology International 2009; 59: 835-843

54. Paola A. Chabay; Elena N. De Matteo, Luis Aversa, Silvana Maglio, Saúl I Grinstein,
María Victoria Preciado.
Assessment of Epstein-Barr Virus Association With Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma in Immunocompetent and in Immunocompromised Patients in Argentina
Arch Pathol Lab Med. Vol. 126 March 2002
55. Sylvia Hoeller, Alexandar Tzankov, Stefano A. Pileri, Philip Went, Stephan Dirnhofer
Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations
Human Pathology (2010) 41, 352-357
56. George Klein , Eva Klein, Elena Kashuba
Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes
Biochemical and Biophysical Research Communications 396 (2010) 67-73
57. Krimo Bouabdallah, Noël Milpied
Actualités sur les lymphomes malins non Hodgkiniens.
Bulletin du cancer, Volume 94, Numéro 1, 43-52, Janvier 2007.
58. MICHAEL J. GAFFEY, MD, AND LAWRENCE M. WEISS,
Viral Oncogenesis: Epstein-Barr Virus
Am J Otolaryngol 11:375-381.1990

59. Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, Morishima Y, Nakamura S.
Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review
J Clin Exp Hematop. 2006 Mar;46(1):1-4
60. P. Brousset, G. Delsol
Maladie de Hodgkin : le rôle du virus d'Epstein-Barr
La presse médicale 5 juillet 1997/26/ n° 23
61. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008
Annals of Oncology Volume 20, Issue 9, 1472-1482.
62. J.M. Seigneurin
Apport du laboratoire dans l'infection à virus Epstein-Barr
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 1 (2002) 33-39
63. Jaap M. Middeldorp, Antoinette A.T.P. Brink, Adriaan J.C. van den Brule, Chris J.L.M. Meijer
Pathogenic roles for Epstein-Barr virus (EBV) gene products in EBV-associated proliferative disorders
Critical Reviews in Oncology/Hematology 45 (2003) 1-36

64. K. Magri, D. Riethmuller, R. Maillet
Lymphome de Burkitt pelvien simulant un cancer de l'ovaire
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 280-282.
65. L. Lévêque, J.F. Besancenot, P. Pothier
Virus et cancers
Antibiotiques, actualités virologiques, édition chez Masson (Paris) 2003 ; 5 :
146-150
66. Jean-Marie Seigneurin
Infections à virus Epstein Barr
EMC, pédiatrie, maladies infectueuses [4-310-A-30]
67. M. Raphael, F. Baran-Marszak, C. Besson
Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus
d'Epstein Barr
EMC, hématologie 2005 [13-028-A-10]
68. H. KAFE, J. WECHSLER et al.
Le virus d'Epstein Barr : implications en pathologie
Ann. Pathol. 1998, 18 ; n°1, pages 16-28
69. George Klein , Eva Klein, Elena Kashuba
Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes
Biochemical and Biophysical Research Communications 396 (2010) 67-73

70. CHOLTON I., NORRIS H.J., KING F.M.

Malignant réticuloendothélial disease involving the ovary as a primary manifestation. A series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma.

Cancer, 1974, volume 34, pages 397-407.

71. OSBORNE Barbara M., ROBBOY Stanley J.

Lymphomas or leukemia presenting es ovarian tumors. An analysis of 42 cases.

Cancer, 1983, volume 52, pages 1933-1943.

72. Yves Aubard, Tristan Gauthier

Tumeurs de l'ovaire.

La revue du praticien, octobre 2009, volume 59, pages 1127-1133.

73. COOPER J.A., BROAD A. F., SALM R.

Primary ovarian lymphoma

The journal of obstetrics and gynaecology of the british Commonwealth,
1974,

vol 81, pages 571-574

74. BOYLE Frances, TAYLLOR Kerry, BELL John

Ovarian follicular non hodgkin's lymphoma

Pathology; 1991, volume 23, pages 164-166.