

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1995

THESE N° 148/1

LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS  
DE L'OVAIRE  
(A PROPOS D'UN CAS)

THESE



Présentée et soutenue publiquement  
Le 27 juin 1995

Pour obtenir le diplôme d'état

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Evelyne TOINET

née le 15 octobre 1967 à Limoges ( Haute-Vienne )

EXAMINATEURS DE LA THESE:

Madame le Professeur D. BORDESSOULE  
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE  
Monsieur le Professeur J-L. TABASTE  
Monsieur J-L. MOULIN, Professeur associé  
Madame le Docteur C. LAVIGNAC  
Monsieur le Docteur F. RAFFI

-Présidente  
-Juge  
-Juge  
-Juge  
-Membre invité  
-Membre invité

ex: 3

Sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 148

LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS  
DE L'OVAIRE  
(A PROPOS D'UN CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 27 juin 1995

Pour obtenir le diplôme d'état

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Evelyne TOINET

née le 15 octobre 1967 à Limoges ( Haute-Vienne )

EXAMINATEURS DE LA THESE:

Madame le Professeur D. BORDESSOULE  
Monsieur le Professeur F. LABROUSSE  
Monsieur le Professeur J-L. TABASTE  
Monsieur J-L. MOULIN, Professeur associé  
Madame le Docteur C. LAVIGNAC  
Monsieur le Docteur F. RAFFI

-Présidente  
-Juge  
-Juge  
-Juge  
-Membre invité  
-Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean- Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul (C.S)*	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe (C.S)	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Claude (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIE
LASKAR Marc(C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard(C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard(C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

#### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

#### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

\*C.S = Chef de Service

A mes parents,

A Emmanuelle, ma soeur, et Antonio,

A Gilles, mon frère,

A ma famille,

A tous mes amis.

.A ceux qui m'ont aidée à réaliser cette thèse:

A Thierry,

A Claudie, pour ses conseils informatiques,

A Jean-Pierre, pour la reprographie.

A notre Président de thèse:

A madame le Professeur D. BORDESSOULE

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Votre rigueur et votre clarté nous ont été d'un grand intérêt afin de mener à bien ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Aux membres de notre jury:

.A monsieur le Professeur François LABROUSSE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
PRATICIEN HOSPITALIER

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de faire parti de notre jury.  
Nous vous en remercions.

.A monsieur le Professeur J-L TABASTE  
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  
GYNECOLOGUE ACCOUCHEUR DES HOPITAUX  
CHEF DE SERVICE

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger cette thèse.

.A monsieur J-L.MOULIN,  
PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

Nous vous remercions de la bienveillance que vous nous témoignez en  
acceptant de juger cette thèse.

Aux membres invités:

.Au Docteur C. LAVIGNAC:

Vous nous avez témoigné beaucoup de bienveillance dans l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

.Au Docteur F. RAFFI:

Nous gardons un excellent souvenir de notre passage dans votre service.

Nous avons été très sensibles à votre disponibilité, à votre gentillesse, et à la qualité de votre enseignement.

C'est un plaisir et un honneur de vous compter parmi nos juges.

Au Professeur HOERNI B.(Fondation Bergonié de Bordeaux):

Avec tous nos remerciements.

# PLAN

I. INTRODUCTION.

II. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS.

- A. Définition.
- B. Données épidémiologiques et étiologiques.
- C. Diagnostic.
- D. Classifications.
- E. Pronostic.
- E. Traitement.

III. PRESENTATION DE NOTRE OBSERVATION.

Cas clinique de *Madame D...*

IV. LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS A LOCALISATION OVARIENNE.

- A. Epidémiologie.
- B. Clinique.
- C. Bilan.
- D. Histopathologie.
- E. Traitement et pronostic.
- F. Cas particuliers.

V. DISCUSSION.

- A. De notre observation.
- B. Des facteurs épidémiologiques.
- C. Genèse des lymphomes ovariens.

VI. CONCLUSION.

# INTRODUCTION

Les lymphomes malins non hodgkiniens ont une fréquence croissante particulièrement les localisations extra-ganglionnaires; parmi celles-ci, il est une forme exceptionnellement rapportée, c'est l'atteinte ovarienne; la localisation peut être primitive ou secondaire.

A partir d'une observation de lymphome ovarien, nous avons revu et analysé la littérature pour dégager les principales caractéristiques des lymphomes ovariens (épidémiologie, clinique, anatomopathologie, traitement, pronostic).

Enfin, nous confronterons notre observation aux données de la littérature et discuterons les hypothèses physiopathologiques de cette affection.

II

GENERALITES  
SUR  
LES LYMPHOMES MALINS  
NON HODGKINIENS

## A. DEFINITION.

Les lymphomes malins sont des tumeurs primitives du tissu lymphoïde.

Ils sont séparés actuellement en deux groupes distincts: la maladie de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH).

Les LMNH sont une prolifération clonale maligne, issue des lignées lymphoïdes B ou T.

Les LMNH sont des tumeurs d'expression clinique et histologique très variable.

## B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES.

### 1. Epidémiologie.

[Références: 7; 43; 46; 50; 61; 67 ;109]

-Les LMNH sont les plus fréquentes des hémopathies malignes: 6 à 7 /100.000 habitants.

-En France : 3000 à 8000 nouveaux cas de LMNH/an.

-Ils sont un peu plus fréquents chez l'homme (60 %) que chez la femme (40 %).

-On les retrouve à tous les âges de la vie, mais à chaque tranche d'âge la répartition histologique est différente.

-L'incidence des LMNH augmente avec l'âge [43]; les lymphomes sont donc plus fréquents chez le sujet âgé; la médiane d'âge est de 55 ans.

-La fréquence des LMNH à forme extra-ganglionnaire varie de 24 % à 48 % parmi l'ensemble des LMNH selon les pays.

-Cette fréquence augmente actuellement du fait de l'augmentation des lymphomes.[43; 61]

## 2. Etiopathogénie:

-L'étiologie des LMNH est à l'heure actuelle encore inconnue.

-Un certain nombre de situations ont été décrites comme prédisposant à l'apparition d'un LMNH: [7; 61; 110]

° *les déficits immunitaires constitutionnels* (Ataxie télangiectasie, Wiskott Aldrich, déficits liés au chromosome X, l'agammaglobulinémie.) [51].

° *les déficits immunitaires acquis*: lors de la prise de certains médicaments (les hydantoïnes, la chimiothérapie anti-cancéreuse, les traitements immunosuppresseurs.) ou au cours des greffes [14; 73].

° *les maladies dysimmunitaires*: (la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux diffus, la thyroïdite de Hashimoto, maladie coeliaque).

° *l'environnement* avec exposition au chlorure de vinyl, au caoutchouc, aux radiations ionisantes [17].

° *les facteurs viraux*: l'Epstein-Barr Virus (EBV) [21], l'Human-T- lymphocytes Virus (HTLV-1) [90], l'association: EBV + Human Immunodeficient Virus (VIH).

## C. DIAGNOSTIC:

### 1. Circonstances de découverte:

Ref [7; 15; 46; 56; 67; 75; 80; 85; 96; 98; 106; 109; 110; 123; 127]]

Elles sont éminemment variables et s'il arrive que le diagnostic d'un LMNH soit le fait d'un examen systématique ou réalisé à l'occasion d'une altération de l'état général (fièvre, sueurs, asthénie, amaigrissement), le plus souvent, on est amené à évoquer le diagnostic devant une symptomatologie propre à la localisation du lymphome.

a- Localisations ganglionnaires :

.Les ganglions sont la localisation principale des LMNH.

.L'adénopathie est ferme, mobile et insensible mais parfois elle peut être d'aspect très inflammatoire; elle peut siéger dans tous les territoires ganglionnaires.

.L'atteinte ganglionnaire est un peu plus importante dans les lymphomes de faible gravité histologique que dans les lymphomes d'histologie agressive.

.L'atteinte ganglionnaire médiastinale peut donner une symptomatologie avec dyspnée de décubitus pouvant évoluer très rapidement chez l'enfant vers un tableau de détresse respiratoire avec compression médiastinale.

.Les localisations spléniques sont assimilées à celle des ganglions. La fréquence des localisations secondaires, établie sur des séries de lymphomes laparotomisés et splénectomisés, varie avec l'histologie; elle est trouvée chez 50 à 60% des lymphomes de faible grade, chez 20 à 40% des lymphomes à grandes cellules et immunoblastiques. Les lymphomes spléniques primitifs représentent moins de 1% des lymphomes. La splénomégalie y est isolée ou domine largement la clinique.

b. Localisations extra-ganglionnaires :

Elles peuvent être secondaires, atteignant un ou plusieurs organes, dans le cadre d'un LMNH disséminé ou bien elles peuvent être primitives, c'est à dire isolées et révélatrices d'un LMNH.

*Les LMNH peuvent toucher tous les organes.*

**\*\***Les localisations digestives primitives représentent la plus fréquente des localisations extra-ganglionnaires des lymphomes (35%).

La présentation correspond à des douleurs abdominales mal rythmées, des nausées, vomissements, des troubles de l'absorption intestinale.

Par ordre de fréquence décroissante, on note des localisations gastriques (55%) de l'intestin grêle (le plus souvent iléales) (35 %) pouvant entraîner des complications mécaniques (invagination, volvulus) ou se perforer, des atteintes coliques ou rectales. (15 %) [23].

\*\* Les atteintes ORL des lymphomes représentent la seconde localisation avec une incidence de 5 à 10 %.

.Les symptômes varient selon la localisation: dysphagie pour l'atteinte amygdalienne et de la base de la langue, signes d'obstruction nasale ou troubles de l'audition pour l'atteinte naso-pharyngée. Autres localisations rares: atteinte des sinus, des glandes salivaires.

\*\* L'atteinte médullaire est très fréquente et varie selon le type histologique (atteinte pratiquement constante dans les lymphomes diffus à petits lymphocytes, rare dans les lymphomes folliculaires ou diffus à grandes cellules.) La symptomatologie peut être d'allure dramatique donnant un tableau de leucémie aiguë lymphoblastique avec des signes généraux (altération de l'état général, infections trainantes ou gravissimes, syndrome hémorragique), hépatosplénomégalie, polyadénopathies, envahissement neurologique et/ou testiculaire et à l'hémogramme, thrombopénie, anémie et hyperleucocytose, myélémie avec hiatus et présence de blastes circulants.

\*\*Les localisations primitives du système nerveux central sont les localisations extra-ganglionnaires les plus fréquentes des lymphomes compliquant un déficit immunitaire primitif ou acquis. L'augmentation récente de leur incidence est liée à l'épidémie de l'infection VIH [48; 61].

La symptomatologie neurologique des lymphomes n'est pas spécifique; elle peut se traduire par des signes déficitaires focaux, des troubles psychiques, une comitialité, des signes d'hypertension intra-crânienne, par des radiculalgies voire un déficit moteur lors des localisations épidurales [40; 108].

Lors de la localisation méningée, les signes cliniques les plus caractéristiques sont l'atteinte des nerfs crâniens, particulièrement l'anesthésie de la houppe mentonnière et les paralysies oculomotrices.

L'atteinte méningée peut aussi être asymptomatique.

\*\* Les lymphomes cutanés primitifs: mycosis fongoïde, syndrome de Sézary, maladie de Woringer-Kolopp.

\*\* D'autres localisations initiales sont possibles, mais plus rares:

.gonadiques: testiculaires: 1% [19; 45; 57; 87; 115; 116]] ou ovariennes.

.thyroïdienne: 2% [23]

.rénal: 2% [41; 87]

.pleuropulmonaire: 0,5 à 1 % [23]

.mammaire: 3% [33; 58; 70]

.cardiaque

.surrénalien

.génitales (vaginales, col utérin: 0,2 % [2; 62]).

On note donc un très grand polymorphisme clinique; cela peut poser des problèmes diagnostiques lorsqu'il ne s'agit pas de manifestation ganglionnaire puisqu'il viendra retarder le diagnostic. Le pronostic, lui, ne dépend pas de la multiplicité des aspects cliniques mais seulement du diagnostic histologique et de l'index pronostique.

## 2. Diagnostic anatomo-pathologique:

**C'est l'examen anatomo-pathologique qui affirme le diagnostic de lymphome..**

\* La biopsie ganglionnaire (et non la ponction) représente l'examen clef en cas d'adénopathie périphérique facilement accessible.

\* Dans la plupart des autres localisations, l'existence d'un syndrome tumoral fait en général craindre un cancer et impose donc obligatoirement la biopsie ou l'exérèse chirurgicale, et l'étude histologique redressera le diagnostic.

Les étapes principales du diagnostic sont la reconnaissance de la nature lymphoïde de la tumeur puis sa classification, afin de déterminer précisément l'entité concernée dont dépendra le choix thérapeutique.

Reconnaissance du lymphome malin:

Le diagnostic des LMNH est fondé sur la morphologie histologique et cytologique, soutenu par les moyens d'identification immunologique. La cytogénétique et la biologie moléculaire apportent leur contribution complémentaire.

*-L'étude cyto-morphologique:* elle permet de préciser si le lymphome a une structure diffuse ou nodulaire, ainsi que la taille des cellules qui infiltrent le ganglion, éléments capitaux du diagnostic et pronostic.

*-Etude immunologique [25; 42; 84]:* 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.

.Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en CD (cluster of differentiation).

Ainsi, l'étude des LMNH B se fait grâce aux antigènes ou molécules CD19, CD20, CD22 et aux immunoglobulines de surface ou cytoplasmiques. La restriction des chaînes légères, également dénommée «monotypie», est considérée comme un marqueur immunologique de clonalité dans les cellules B.

Les LMNH T sont identifiés par les antigènes de différenciation pan T ( CD 2, CD 3, CD 7), par des antigènes restreints à certains stades de maturation (CD 1) ou de différenciation fonctionnelle (CD 4, CD 8). Souvent, les cellules T néoplasiques n'expriment pas un ou plusieurs des antigènes pan T. Cette absence sélective d'expression (trou phénotypique) est corrélée à la présence d'un réarrangement clonal du récepteur des cellules T et donc peut servir indirectement, mais de manière fiable, de marqueur de clonalité.

.Intérêts de l'immuno-histochimie:

-Déterminer l'origine B et T des lymphomes.

-Différencier certaines hyperplasies lymphoïdes et LMNH. (parfois nécessité d'autres techniques pour faire la différenciation).

-Différencier les LMNH d'autres tumeurs malignes non lymphoïdes:

.Carcinome: positivité des cellules tumorales avec les anticorps anti-cytokératine.

.Mélanome: positivité avec l'anticorps anti-protéine S-100 ou HMB 45.

.Sarcome: les cellules tumorales expriment la vimentine.

*-Etude cytogénétique [15; 25; 44; 80; 85; 98; 106]:*

L'analyse du caryotype des cellules lymphomateuses permet de découvrir des anomalies chromosomiques. Une véritable étude cartographique des gènes intéressés par les modifications chromosomiques peut être réalisée. Il devient ainsi possible de savoir quel gène est impliqué, qu'il s'agisse de gènes jouant un rôle dans la différenciation des lymphocytes, ou dans l'oncogenèse, etc...

La confrontation avec la morphologie devrait permettre, dans les années à venir, d'isoler de véritables entités et peut être de comprendre les mécanismes du développement des lymphomes malins, de leur progression et de l'acquisition de la résistance aux médicaments.

\*Les lymphomes malins centroblastiques centrocytiques folliculaires présentent dans 85% des cas une translocation  $t(14;18)(q32;q21)$  ou plus rarement  $t(2;18)(q11;q21)$  ou  $t(18;22)(q21;q11)$ . Ces translocations juxtaposent l'oncogène *bcl-2* (chromosome 18) et les gènes codant pour les chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines. L'activation de *bcl-2* confère aux lymphocytes B une meilleure chance de survie en les protégeant de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

\*Dans les lymphomes malins diffus à petits lymphocytes, dans la variété des lymphomes du manteau, une translocation  $t(11;14)(q13;q32)$  juxtapose l'oncogène *bcl-1* et le gène des chaînes lourdes immunoglobulines; *bcl-1* coderait pour une protéine, la cycline D1, intervenant dans la régularisation du cycle cellulaire.

\*Le lymphome de Burkitt endémique (africain) présente une translocation t(8;14)(q24;q32) dans 80% des cas, une translocation t(8;22)(q24;q11) dans 15% des cas, et une translocation t(2;8)(p11;q24) dans 5% des cas. Ces translocations juxtaposent l'oncogène c-myc du chromosome 8 et les gènes des chaînes lourdes (chromosome 14) ou légères (chromosome 2 pour kappa, 22 pour lambda) des immunoglobulines. Les lymphomes malins de type Burkitt sporadiques (européens) et les sujets VIH positifs présentent les mêmes anomalies mais avec des points de cassures chromosomiques différents.

### 3. Bilan :

Ref [1; 7; 24; 35; 59; 59; 65; 110]

\*Il s'impose dès le diagnostic histologique afin d'adapter au mieux la thérapeutique de cette affection très pléiomorphe dans son extension.

Ce bilan a un double but:

- rechercher toutes les localisations possibles du lymphome afin de faire une classification d'Ann Arbor précise
- évaluer les contre-indications à employer des chimiothérapies agressives.

#### a) Bilan d'extension:

1. \*Examen clinique complet.

2. \*Examen radiologique:

° Radiographie thoracique, scanner thoracique si nécessaire.

-recherche d'une atteinte médiastinale ou pleuro-parenchymateuse, rare chez l'adulte mais très fréquente chez l'enfant.

° Scanner abdomino-pelvien:

recherche une atteinte des ganglions lombo-aortiques, mésentériques, de la rate, une éventuelle extension hépatique ou pelvienne.

### 3. \*Biopsie médullaire et myélogramme:

-Ils sont systématiques à la recherche d'une infiltration médullaire spécifique et d'une éventuelle fibrose associée.

### 4. \*En cas d'appel clinique:

° Scintigraphie osseuse:

-Réalisée au Technétium 99 m, elle peut confirmer des lésions suspectées par des modifications hématologiques et/ou médullaires, par des douleurs osseuses, et par l'élévation des phosphatases alcalines. La plupart des auteurs la font systématiquement.

° Explorations digestives par endoscopie avec biopsie éventuelle d'une zone suspecte.

Elles sont indispensables en cas d'atteinte de l'anneau de Waldeyer qui s'accompagne dans un nombre non négligeable de cas d'atteinte digestive.

° Scanner cérébral ou Résonance Magnétique Nucléaire (IRM) s'il existe des signes neurologiques évocateurs de localisation cérébrale.

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

### 5. \*Etude du liquide céphalo-rachidien.

-systématique dans les lymphomes de haut grade de malignité, à la recherche d'une atteinte méningée.

## b) Signes d'évolutivité:

1. \*Clinique: hyperthermie ( $> 38^{\circ}2$ ), sueurs, amaigrissement ( $> 10\%$  du poids)

2. \*Examens biologiques:

° La numération de formule sanguine (NFS):

-elle est le plus souvent normale,

-elle montre parfois une anémie modérée, normochrome monocytaire peu régénérative, une petite leucopénie ou thrombopénie,

-dans les lymphomes lymphoïdes bien différenciés, il est habituel d'observer une hyperlymphocytose (lymphocytes  $> 4000/\text{mm}^2$ ) avec parfois une anémie à coombs positif.

-elle peut montrer une hyperleucocytose importante composée essentiellement de blastes lymphoïdes, correspondant à un lymphome leucémique difficile à distinguer d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

° Le bilan inflammatoire:

-il peut être normal.

-ou montrer un certain degré d'évolutivité biologique avec accélération de la vitesse de sédimentation (VS), hyperfibrinémie, hyper  $\alpha 2$  globulinémie, hyposidérémie, augmentation du taux des lactates deshydrogénases (LDH).

° Bilan hépatique complet, ionogramme sanguin, uricémie, calcémie, bilan d'hémostase.

° Sérologies virales (EBV, HIV, HTLV).

c) Recherche d'une contre-indication aux traitements:

\*Electrocardiogramme et échocardiogramme avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, étant donné l'utilisation de cardio-toxiques au cours de la chimiothérapie d'induction.

\*Explorations fonctionnelles respiratoires si nécessaire.

## D. CLASSIFICATIONS DES LMNH:

Réf [1; 7; 8; 12; 25; 26; 27; 44; 46; 50; 67; 75; 82; 109; 110; 116; 127 ]

C'est une étape essentielle, car elle conditionne le pronostic et les indications thérapeutiques.

### 1. Classifications anciennes:

-On rappellera que les premières descriptions de proliférations malignes de tissu lymphoïde ont été rapportées par *Virchow* en 1863, que le terme de lymphome malin a été créé par *Billroth* en 1871.

-La première classification fut celle de *Henry Rappaport* en 1966:

- LM lymphocytaire bien différencié
- LM lymphocytaire peu différencié
- LM histiocytaire bien différencié
- LM histiocytaire peu différencié
- LM mixte lympho-histiocytaire
- LM à cellules souches ou indifférenciées.

Ces LM peuvent se présenter sous une forme nodulaire, nodulaire et diffuse, ou diffuse.

## 2. Classifications anatomo-cliniques:

### **\*\*CLASSIFICATION DE ANN ARBOR:**

appliquée à la maladie de Hodgkin, elle reste utilisée bien que parfois inadéquate au cours des LMNH.

STADE	DEFINITION
I	.Atteinte d'une seule région ganglionnaire (I) .Atteinte d'un seul site extra-ganglionnaire (IE)
II	.Atteinte de deux ou plusieurs sites ganglionnaires du même coté du diaphragme (II). .Atteinte d'un site ganglionnaire et d'un site extra ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE).
III	.Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme avec possibilité d'atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE).
IV	.Atteinte diffuse d'un ou plusieurs sites extralymphatiques avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

*Tableau 1: Classification de Ann Arbor*

Pour chaque stade, sont indiqués:

- par la lettre A: l'absence de perte de poids, l'absence de fièvre, l'absence de sueurs.
- par la lettre B: la perte de poids (au moins 10 % du poids au cours des 6 mois précédents), la présence de sueurs, ou de fièvre (38°C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée).

**\*\*CLASSIFICATION DE MURPHY (1975):**

plus adaptée aux LMNH en raison de leur plus grand polymorphisme clinique mais actuellement réservée aux lymphomes de type Burkitt et Burkitt-like.

STADE	DEFINITION
I	.Tumeur extra ganglionnaire unique. ou atteinte d'un groupe ganglionnaire unique sauf médiastin et abdomen
II	.Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un même côté du diaphragme .ou tumeur extralymphatique avec envahissement ganglionnaire régional du même côté du diaphragme .ou tumeur digestive primitive avec ou sans atteinte des seuls ganglions mésentériques.
III	.Deux tumeurs extralymphatiques sus et sous diaphragmatiques .ou deux groupes ganglionnaires ou plus, des deux côtés du diaphragme .ou tumeur primitive thoracique .ou tumeur primitive intra abdominale étendue.
IV	.Toutes les tumeurs ganglionnaires ou extra lymphatiques s'accompagnant d'un envahissement hémato-gène à distance: moelle osseuse et ou système nerveux central.

*Tableau 2: Classification de Murphy.*

### 3. Classifications histologiques:

Exposé de quelques classifications anatomopathologiques:

a) **\*\*Version actualisée de la classification de Kiel-Lennert (1988-1991):**

Contrairement aux premières classification de 1974 et 1978, elle sépare les lymphomes B des lymphomes T.

	<u>Lymphome B</u>	<u>Lymphome T</u>
<b>Faible malignité</b>	.Lymphocytaire: -Leucémie lymphoïde chronique -Leucémie prolymphocytaire -Leucémie à tricholeucocytes	.Lymphocytaire: -Leucémie lymphoïde chronique -Leucémie prolymphocytaire -A petites cellules cérébriformes (mycosis fongoïde, sd de Sézary)
	Lymphoplasmocytaire-cytoïde (immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytaire .folliculaire +/- diffus .diffus	Lymphome des zones T
	Centrocytaire (LM des cellules du manteau)	Pléomorphe à petites cellules (HTLV 1+/-)
	Monocytaire	
<b>Haute malignité</b>	Centroblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV 1+/-)
	Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV 1+/-)
	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+)	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+)
	Lymphome de Burkitt	
	Lymphoblastique	Lymphoblastique
<b>Formes rares</b>		

*Tableau 3: Classification de Kiel-Lennert.*

b) **\*\* Formulation internationale à usage clinique (working formulation) (1982):**

<b>Faible malignité</b>	A petits lymphocytes	leucémie lymphoïde chronique lymphoplasmocytaire
	B folliculaire avec prédominance de petites cellules clivées	+/- zones diffuses +/- fibrose
	C folliculaire mixte, à petites cellules clivées et grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
<b>Malignité intermédiaire</b>	D folliculaire avec prédominance de grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
	E diffus à petites cellules clivées	+/- fibrose
	F diffus mixte, à petites et grandes cellules	+/- fibrose +/- composante épithélioïde
	G diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	+/- fibrose
<b>Malignité élevée</b>	H grandes cellules immunoblastiques	.plasmocytoïde .cellules claires .polymorphe .composante épithélioïde
	I lymphoblastique	.à noyaux convolutés .à noyaux non convolutés
	J à petites cellules non clivées: .Burkitt .Burkitt-like	+/- fibrose
Divers	.composite .mycosis fongoïde .histiocytique .plasmocytome extra-médullaire .inclassable .autres	

*Tableau 4: Formulation internationale à usage clinique.*

c)\*\*Nouvelle classification 1994: *Revised European American classification of lymphoid neoplasms* (REAL) proposed by The International Lymphoma Study Group (ILSG) [112].

Liste des lymphomes reconnus par le groupe d'étude internationale des lymphomes:

\*Lymphomes B:

.Lymphome pré-B: leucémie ou lymphome lymphoblastique pré-B.

.Lymphome B:

- 1.LLC B / leucémie prolymphocytaire.
- 2.Lymphome lymphoplasmocytaire / Immunocytome.
- 3.Lymphome des cellules du manteau.
- 4.Lymphome folliculaire  
classes provisoires: I (à petites cellules), II (mixte: à cellules petites et larges), III (à grandes cellules).  
sous-type provisoire: diffus, avec prédominance de petites cellules.
- 5.Lymphome B de la zone marginale  
extra-ganglionnaire (type MALT +/- cellules B monocytoides)  
sous-type provisoire: ganglionnaire (+/- cellules B monocytoides)
- 6.Entité provisoire: lymphome de la zone marginale splénique (+/- lymphocytes villeux)
- 7.Leucémie à tricholeucocytes.
- 8.Plasmocytome / Myélome.
- 9.Lymphome à larges cellules diffus.  
sous-type: lymphome B primaire du médiastin (thymus).
- 10.Lymphome de Burkitt.
- 11.Entité provisoire: lymphome malin de haut grade, Burkitt-like.

\*Lymphomes T et des cellules NK (Natural killer):

Lymphome pré-T: leucémie ou lymphome lymphoblastique pré-T.

Lymphome T et des cellules NK:

- 1.Leucémie lymphoïde chronique T / leucémie prolymphocytaire.
- 2.Leucémie à larges lymphocytes granuleux  
.de type T  
.de type NK
- 3.Mycosis fongoïde / syndrome de Sézary.
- 4.Lymphomes des cellules T périphériques, sans spécificité  
classes cytologiques provisoires: lymphome à cellules de taille moyenne, lymphome mixte (à cellules moyennes et larges), lymphome à larges cellules, lymphome à cellules lympho-épithélioïdes.  
sous-type provisoire: lymphome T hépatosplénique.  
sous-type provisoire: lymphome T du pannicule sous cutané.
- 5.Lymphome T angio-immunoblastique.
- 6.Lymphome angiocentrique.
- 7.Lymphome T intestinal (+/- associé à une pathologie intestinale).
- 8.Lymphome des cellules T adultes / leucémie.
- 9.Lymphome anaplasique à larges cellules, CD 30+.
- 10.Entité provisoire: lymphome à cellules larges anaplasiques, de type Hodgkin.

d)\*\*Comparaison des classifications:

Facilite la comparaison d'études d'origines différentes.

~ 1. Comparaison des classifications de Rappaport (1966), de Lennert-Kiel (1978), et la Working Formulation (1982): tableau 5:

	<b>Working Formulation</b>	<b>Lennert-Kiel</b>	<b>Rappaport</b>
<b>Faible Malignité</b>	A) L.M. à petits lymphocytes, LLC	L.M. lymphocytaire LLC	Lymphocytaire bien différencié
	L.M. plasmocytoïde	L.M. lymphocytaire lymphoplasmocytoïde	
	B) L.M. folliculaire à petites cellules avec *zones diffuses *sclérose	L.M. centroblastique, centrocytique à petits centrocytes folliculaires (< 5 % de centroblastes)	L.M. nodulaire lymphocytaire peu différencié
	C) L.M. folliculaire mixte, à petites et grandes cellules avec: *zones diffuses *sclérose	L.M. centroblastique, centrocytique à petits centrocytes folliculaires (< 5 % de centroblastes)	L.M. nodulaire mixte lymphocytaire et monocytique
<b>Malignité intermédiaire</b>	D) L.M. folliculaire à grandes cellules avec: *zones diffuses *sclérose	L.M. folliculaire centroblastique centrocytique +/- diffus	L.M. nodulaire histiocytaire
	E) L.M. diffus à petites cellules clivées avec sclérose	L.M. centrocytique à petites cellules	L.M. diffus lymphocytaire peu différencié
	F) L.M. diffus mixte à petites et grandes cellules avec: *sclérose *composante épithélioïde	L.M. diffus centroblastique, centrocytique, lymphoplasmocytoïde polymorphe	L.M. diffus mixte lymphocytaire histiocytaire
	G) L.M. diffus à: *grandes cellules clivées *grandes cellules non clivées *avec sclérose	L.M. *centroblasto-centrocytique *centrocytique *centroblastique	Diffus histiocytaire (réticulosarcome)
<b>Grande malignité</b>	I) L.M. diffus à grandes cellules, immunoblastique *différenciation plasmocytoïde *cellules claires *polymorphes *épithélioïdes	L.M. immunoblastique B et zone de cellules T	Lymphoblastique convoluté et/ou non convoluté
	L.M. à petites cellules non clivées *Burkitt *Burkitt-like	L.M. lymphoblastique *Burkitt *autres	L.M. indifférencié Burkitt ou Burkitt-like

~2. Comparaison des classifications de Lennert-Kiel, de la Working Classification et de la

REAL classification: tableau 6.

<u>KIEL Classification</u> 1988-91	<u>REAL Classification</u> 1994	<u>Working Classification</u> 1988
L.B lymphoblastique	Lymphome lymphoblastique pré-B / leucémie	L.lymphoblastique
<b>L.lymphocytaire B, LLC</b> Leucémie prolymphocytaire	Leucémie lymphocytaire chronique B / leucémie prolymphocytaire	<b>L.à petits lymphocytes, LLC</b> L.à petits lymphocytes, plasmocytoïdes
L.lymphoplasmocytoïde, immunocytome	/ L.à petits lymphocytes	
L.lymphoplasmocytaire, immunocytome	L.lymphoplasmocytoïde	<b>L.à petits lymphocytes, plasmocytoïdes</b> L.diffus, mixte à petites et larges cellules L.à petits lymphocytes
<b>L.centrocytique</b> L.centroblastique, sous type centrocytoïde	<u>L.des cellules du manteau</u>	<b>L.diffus, à petites cellules clivées</b> L.folliculaire, à petites cellules clivées L.diffus, mixte à petites et larges cellules L.diffus à larges cellules clivées
<b>L.centroblasto-centrocytique, folliculaire</b>	L.folliculaire -grade I	<b>L.folliculaire, à prédominance de petites cellules clivées</b>
	-grade II	<b>L.folliculaire, mixte à petites et larges cellules</b>
L.centroblastique, folliculaire	-grade III	L.folliculaire à prédominance de larges cellules
L.centroblastique-centrocytique, diffus	L.folliculaire, diffus, à petites cellules (provisoire)	<b>L.diffus à petites cellules clivées</b> L.diffus, mixte à petites et larges cellules
	<u>L.B extra-ganglionnaire de la zone marginale (lymphome B de bas grade de type MALT)</u>	<b>L à petits lymphocytes</b> L.diffus, à petites cellules clivées L.diffus, mixte à petites et larges cellules
<b>L.monocytoïde, incluant la zone marginale</b> Immunocytome	L.B de la zone marginale ganglionnaire (provisoire)	<b>L.à petits lymphocytes</b> L.diffus, à petites cellules clivées L.diffus, mixte à petites et larges cellules L.inclassable
	<u>L.B de la zone marginale splénique (provisoire)</u>	<b>L.à petits lymphocytes</b> L.diffus à petites cellules clivées
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à tricholeucocytes	Plasmocytome extra-médullaire
L.plasmocytaire	Plasmocytome / myélome	<b>L.diffus, à larges cellules</b>
<b>L.centroblastique</b> (à cellules monomorphes, ou polymorphes ou multilobées)	L.B diffus à larges cellules	L.à larges cellules immunoblastiques L.diffus, mixte à petites et larges cellules
<b>L.B immunoblastique</b>		
L.B anaplasique à larges cellules (Ki-1+)	<u>L.B primaire médiastinal</u>	<b>L.diffus à larges cellules</b> L.à larges cellules immunoblastiques L.à petites cellules non clivées de Burkitt
L.de Burkitt	L.de Burkitt	

Quelques cas de L.centroblastiques et immunoblastiques ?	L.de haut grade, Burkitt-like (provisoire)	<b>L.à petites cellules non clivées, non Burkitt</b> L.diffus à larges cellules L.à larges cellules immunoblastiques
L.T lymphoblastique	L.lymphoblastique pré T / leucémie	L.lymphoblastique
<b>L.T lymphocytaire, type LLC</b> L.lymphocytaire, leucémie prolymphocytaire	leucémie lymphocytaire chronique T / leucémie prolymphocytaire	<b>L.à petits lymphocytes</b> L.diffus à petites cellules clivées
L.T lymphocytaire, type LLC	leucémie à larges lymphocytes granuleux <u>-type cellules T</u> <u>-type cellules NK</u> Mycosis fongoïde / sd de Sézary	<b>L.à petits lymphocytes</b> L diffus, à petites cellules clivées Mycosis fongoïde
L.à petites cellules cérébriformes (mycosis fongoïde, sd de Sézary)	Lymphome des cellules T périphériques, aspécifiques (incluant le sous type provisoire: L.T du pannicule sous cutané)	L.diffus à petites cellules clivées <b>L.diffus, mixte à petites et larges cellules</b> L.diffus à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b>
L.des zones T L.lymphoépithélioïde L.pléomorphe, à petites cellules T	<u>L.T hépatosplénique (provisoire)</u>	<b>L.diffus, mixte à petites et larges cellules</b> L.diffus à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b> L.diffus, à petites cellules clivées <b>L.diffus, mixte à petites et larges cellules</b> L.diffus, à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b> L.diffus, à petites cellules clivées L.diffus, mixte à petites et larges cellules L.diffus, à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b>
<b>L.pléomorphe, à cellules de taille moyenne et grande</b> L.T immunoblastique	L.T angio-immunoblastique	L.diffus, à petites cellules clivées
L.angio-immunoblastique	<u>L. angiocentrique</u>	<b>L.diffus, mixte à petites et larges cellules</b> L.diffus, à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b> L.à larges cellules immunoblastiques
L.pléomorphe à petites cellules, HTLV 1+ <b>L.pléomorphe à cellules moyennes et larges, HTLV 1+</b>	<u>L.T intestinal</u>	L.diffus, à petites cellules clivées
L.T anaplasique à larges cellules (Ki-1+)	L.des cellules T adultes / leucémie	L.diffus, à larges cellules <b>L.à larges cellules immunoblastiques</b> L.à larges cellules immunoblastiques
Lymphome à larges cellules anaplasiques		

Tableau 6.

## E. PRONOSTIC:

Ref [7; 34; 36; 105; 110; 113]

-Selon les éléments cliniques et biologiques, les facteurs pronostiques permettent d'évaluer l'agressivité de ces LMNH et de proposer une stratégie thérapeutique adéquate.

-Autrefois, de multiples facteurs pronostiques étaient rapportés et variés d'une série à l'autre et d'un auteur à l'autre.

\*Le sexe: les hommes ont un plus mauvais pronostic que les femmes [60].

\*L'âge: il a été choisi de retenir sur le plan international l'âge de **60 ans**, limite retenue par la plupart des équipes pour réaliser des traitements intensifs avec autogreffe de cellules hématopoïétiques.

\*Le stade d'extension: selon la classification d'**Ann Arbor** ou de Murphy.

Plusieurs études ont conclu que ce qui était important était la séparation entre maladie localisée (stade I et II) et maladie disséminée (stade III ou IV).

\*Volume tumoral :

Les différentes études réalisées ont montré une différence de survie pour des masses tumorales supérieures à 7 ou 10 cms; cette dernière valeur a été choisie sur le plan international pour définir les grosses masses tumorales.

\*Autonomie du patient (Performance status):

Cotation 0: le patient n'a aucun symptôme.

Cotation 1: patient avec symptôme mais autonome.

Cotation 2: patient alité moins de la moitié de la journée.

Cotation 3: patient alité la moitié de la journée ou plus.

Cotation 4: patient constamment alité, avec perte d'autonomie.

Cotation 0 et 1: score 0, les autres: score 1

\*Symptômes B: fièvre ( $> 38^{\circ}3$ ), sueurs nocturnes, amaigrissement ( $> 10\%$  du poids normal) sont de mauvais pronostic.

\*Nombres d'atteintes extra-ganglionnaires: (score 1= plus d'une localisation).

\*Taux des Lactate Deshydrogénase (LDH): La présence d'un taux de LDH sérique supérieur à la normale est un facteur de mauvais pronostic.

\*Taux de bêta 2 microglobuline sérique: un taux supérieur à 3 mg/l est le témoin d'une masse tumorale importante, localisée ou disséminée.

\*Certaines localisations tumorales sont péjoratives: en particulier l'atteinte de la moelle osseuse, du système nerveux central.

-Pour Weekes, l'atteinte du système nerveux central n'a pas forcément une connotation péjorative: il cite l'étude de Ziegler: sur 157 suivis de patients Ugandais atteints d'un lymphome de Burkitt, 38 % des survivants à long terme ont une atteinte du système nerveux central [117; 124]

-A partir de ces facteurs de mauvais pronostic, plusieurs auteurs ont établi des index pronostiques concernant les LMNH d'histologie agressive.

On retiendra:

\*En 1991, dans l'étude LNH 84 (étude française réalisée à partir de 737 lymphomes d'histologie agressive et traités de façon homogène), B. Coiffier et coll.[36] a établi un index pronostique à partir de quatre facteurs pronostiques (taux de LDH, nombres de sites extraganglionnaires, volume tumoral, et stade selon Ann Arbor) et classé les patients en trois groupes ayant un pronostic différent en terme de:

.rémision complète (RC):

groupe 1: groupe de bon pronostic: RC = 93 %

groupe 2: groupe intermédiaire: RC = 83 %

groupe 3: groupe de mauvais pronostic: RC = 61 %.

.survie à trois ans sans rechute:

groupe 1: 87 %

groupe 2: 73 %

groupe 3: 53 %.

\*En 1993, a été établi l'**Index Prognostique International** (International Prognostic Index: IPI) des LMNH d'histologie agressive.[113]

Cet index a été établi à partir de l'étude de 2031 patients (provenant de 16 institutions ou groupes coopératifs différents (USA, Europe et Canada)) traités entre 1982 et 1987, de façon homogène avec des chimiothérapies comportant des anthracyclines.

.A partir des facteurs suivants: âge, stade d'extension selon Ann Arbor, performance status, nombre de localisation extra-ganglionnaire, taux de LDH, quatre groupes sont établis:

- .score 0 ou 1: groupe à faible risque.
- .score 2: groupe au risque faible à intermédiaire.
- .score 3: groupe au risque intermédiaire à élevé.
- .score 4: groupe au risque élevé.

.Chacun de ces quatre groupes a un pronostic différent en terme de rémission complète (RC) et de survie globale à 5 ans.(cf tableau 7)

<u>Risque</u>	<u>Nombre de facteurs pronostiques</u>	<u>Taux de rémission complète</u>	<u>Survie globale à 5 ans</u>
Faible	0;1	87 %	73 %
Faible à intermédiaire	2	67 %	50 %
Intermédiaire à élevé	3	55 %	43 %
Elevé	4;5	44 %	26 %

*Tableau 7 : Index pronostique international des LMNH*

Il existe aussi un index pronostique par rapport à l'âge (**Age-adjusted International Index**) tenant compte du stade tumoral, du performance status et du taux de LDH.[113]

L'utilisation de ces deux index pronostiques permet d'essayer de réduire les traitements lourds chez les malades ayant un bon pronostic, et au contraire, de proposer des stratégies thérapeutiques nouvelles ou plus agressives pour les malades ayant un mauvais pronostic.

L'Index Pronostique International identifie les lymphomes folliculaires à haut risque mais son pouvoir discriminatif est plus faible que pour les LMNH d'histologie agressive.

Coiffier et coll [11] pensent qu'une étude comme celle réalisée sur les LMNH d'histologie agressive serait souhaitable afin d'établir un index pronostique plus spécifique aux LMNH folliculaires.

De nouveaux index pronostiques sont à l'étude basés sur le taux de bêta 2 microglobuline, les index de prolifération cellulaire tumorale (expression de l'antigène Ki-67), les anomalies du caryotype et l'expression des oncogènes etc..[113].

## F. TRAITEMENT :

Ref [1; 3; 4; 5; 7; 13; 18; 35; 46; 49; 50; 52; 59; 63; 64; 66; 67; 75; 80; 81; 85; 96; 97; 98; 109; 110; 111; 114; 123; 124; 125; 127]

### 1. Les moyens:

#### a). Rappel de protocoles de chimiothérapie:

-Les LMNH sont très chimiosensibles.

-Si les schémas de première génération ont démontré la curabilité des lymphomes de malignité élevée par la chimiothérapie, si ceux de la seconde génération ont révélé que l'addition de certains cytostatiques pouvait augmenter le taux de réponse, ceux de la troisième génération ont pour objectif d'associer le plus de cytostatiques efficaces, aux plus hautes doses tolérées et dans le temps le plus bref possible.

*Tableau 8: Protocoles de chimiothérapie*

<u>ACRONYME</u>	<u>MEDICAMENTS</u>	<u>DOSE (mg/m<sup>2</sup>)</u>	<u>JOURS (J) ou SEMAINES (S) DE TRAITEMENT</u>	<u>FREQUENCE</u>
<u>CVP</u> 1960	Cyclophosphamide Vincristine Prednisone	400 PO 1,4 IV 100 PO	J1 à J5 J1 J1 à J5	Tous les 21 jours
<b>Protocoles de première génération 1975</b>				
<u>CHOP</u>	Cyclophosphamide Adriamycine Vincristine Prednisone	750 IV 50 IV 1** IV 40** PO	J1 J1 J1 J1 à J5	Tous les 21 jours
<u>BACOP</u>	Bléomycine Adriamycine Cyclophosphamide Vincristine Prednisone	5 IV 25 IV 650 IV 1,4 IV 60 PO	J15 et J21 J1 et J8 J1 et J8 J1 et J8 J15 à J28	Tous les 28 jours

Protocoles de seconde génération					
<b>ProMACE-CytaBOM</b>	Etoposide	120	IV	J1	Tous les 29 jours
	Cyclophosphamide	650	IV	J1	
	Adriamycine	25	IV	J1	
	Prednisone	60	PO	J1 à J8	
	Cytarabine	300	IV	J8	
	Bléomicine	5	IV	J8	
	Vincristine	1.4	IV	J8	
	Méthotrexate	120	IV	J8	
Protocoles de troisième génération					
<b>M-BACOD</b>	Méthotrexate***	200	IV	J8, J15	Tous les 21 jours
	Bléomycine	10	IV	J1	
	Adriamycine	45	IV	J1	
	Cyclophosphamide	600	IV	J1	
	Vincristine	1	IV	J1	
	Dexaméthasone	6	PO	J1 à J5	
<b>MACOP-B</b>	Méthotrexate***	400	IV	S2, 6, 10	Drogues administrées le premier jour de chacune des semaines
	Adriamycine	50	IV	S1, 3, 5, 7, 9, 11	
	Cyclophosphamide	350	IV	S1, 3, 5, 7, 9, 11	
	Vincristine	1.4	IV	S2, 4, 6, 8, 10, 12	
	Prednisone	75*	PO	S1 à S9	
	Bléomycine	10	IV	S4, 8, 12	
<b>ACVBP (LNH 84)</b>	Adriamycine	75	IV	J1	Tous les 15 jours
	Cyclophosphamide	1200	IV	J1	
	Vindésine	2	IV	J1	
	Bléomycine	10	IV	J1	
	Méthylprednisolone	60	PO	J1 à J5	
	Méthotrexate intrathécal	15*		J3	

IV: administration en intra-veineux

PO: administration per os

\* mg/jour

\*\*\* avec acide folinique

### b).Radiothérapie:

-La radiothérapie de haute énergie représente encore un important moyen thérapeutique pour la grande majorité des adultes qui présentent un lymphome localisé, ganglionnaire ou non ganglionnaire, quel que soit son type histologique. Si cette irradiation est délivrée correctement, en doses, comme en volumes, le taux de guérison peut être élevé. Les régions ganglionnaires apparemment indemnes adjacentes aux territoires envahis devraient être toujours incluses dans les volumes irradiés (radiothérapie régionale).

-Une dose de 35 à 40 Gy doit être délivrée. Il ne semble pas que l'utilisation de dose plus élevée améliore le contrôle local.

-Le traitement s'étale sur 4 à 5 séances de 1,8 à 2,5 Gy / semaine.

-Comme la principale cause d'échec thérapeutique réside non dans des rechutes locales, mais plutôt dans une extension de la maladie en dehors des territoires irradiés, plus précisément dans des sites non ganglionnaires, on s'est interrogé, au cours de la dernière décennie, sur l'utilité d'ajouter à l'irradiation un traitement général. Il en est résulté des études prospectives randomisées conduites en particulier en Europe. On a ainsi obtenu la preuve que, pour les lymphomes diffus en particulier, une polychimiothérapie adjuvante diminue le taux de rechute et améliore la survie à cinq ans par rapport à l'irradiation seule.

### c).Interféron:

-C'est essentiellement dans des lymphomes folliculaires, que l'intérêt de l'interféron a été démontré. Dans les lymphomes d'histologie agressive, même lorsque l'interféron est administré à fortes doses, le taux de réponse est faible [63].

-Utilisation de l'interféron en entretien d'une réponse induite par la chimiothérapie:

.l'étude de l'EORTC rapportée par Hagenbeek a montré que le traitement d'entretien par interféron  $\alpha$  entraîne une prolongation de la durée de la réponse. Les résultats préliminaires paraissent en faveur de l'interféron mais aucune étude n'a, à ce jour, été publiée avec un nombre de malades et un recul suffisants.

-Utilisation de l'interféron en association avec la chimiothérapie:

-plusieurs études ont été réalisées: une anglaise rapportée par Price et Rohatiner, une Américaine de l'ECOG et une française du Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF).

Ainsi, le GELF a initié en 1987 une étude comparative, dans les lymphomes de forte masse tumorale, d'une chimiothérapie comportant de faibles doses d'adriamycine avec ou sans interféron alpha. Les premiers résultats, portant sur plus de 200 malades, montrent un avantage thérapeutique en terme de réponse de survie sans évènement, de survie globale, de l'adjonction d'interféron alpha à la chimiothérapie.

.Les deux autres études citées précédemment, montrent aussi que la durée de survie sans évènement et la durée de survie globale sont significativement plus longues dans le groupe avec interféron.

#### d). Greffe de moelle:

[64; 97]

-L'autogreffe après intensification thérapeutique est proposée pour:

-des patients porteurs de LNH agressifs en première rémission complète avec des facteurs de mauvais pronostic

-des patients porteurs de LNH agressifs en rechute, sensibles au rattrapage.

-Les résultats seraient en faveur de cette intensification dans les formes de très mauvais pronostic mais son intérêt reste à démontrer dans les autres formes.

-Les autogreffes de cellules souches périphériques sont en cours d'évaluation.

### e). Traitements adjuvants:

ce sont ceux des complications:

#### -\*Traitement d'un syndrome de lyse tumorale. [30; 32; 80 81]]

.Ce syndrome est à craindre si l'index mitotique est élevé ou si le patient est porteur d'un LMNH d'histologie agressive avec envahissement médullaire.

.La clinique présente une insuffisance rénale, une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une acidose métabolique.

.Le traitement doit être préventif avec une réhydratation intra-veineuse, une diurèse forcée, une supplémentation calcique, une alcalinisation des urines, la mise sous hypouricémiques.

Une hémodialyse peut être réalisée s'il persiste malgré le traitement des anomalies hydroélectrolytiques (comme une kaliémie supérieure à 6 mEq/l), si la réhydratation est mal supportée (surcharge hydrique), ou s'il existe des signes cliniques d'hypocalcémie.

#### -\*Traitement de l'aplasie:

-Transfusions de culots globulaires, de plaquettes

-Antibiothérapie.

#### -\*Traitement d'autres complications:

-héparinothérapie si survenue d'une thrombose [60] etc...

## 2. Indications des traitements:

Leurs indications sont fonction du type histologique et du stade d'extension.

Nous nous attarderons seulement sur les lymphomes d'histologie agressive.

a). Formes localisées; stades I ou II selon la classification de Ann Arbor:

\*La radiothérapie:

Historiquement, elle a été proposée, comme pour la maladie de Hodgkin.

La radiothérapie exclusive à la dose de 35 à 40 Gy sur les aires ganglionnaires atteintes, permet le contrôle immédiat de la maladie dans plus de 90 % des cas, mais les rechutes sont fréquentes; 70 % des rechutes environ surviennent dans les 2 ans après le traitement. On n'en retrouve que 10 % dans le territoire irradié, les autres surviennent à distance, en grande partie dans les territoires extra-ganglionnaires.

\*La chimiothérapie:

Dans une étude utilisant le CHOP dans les stades I et II, les résultats sont de 100 % de survie sans rechute à 5 ans pour les stades I et de 80 % de survie pour les stades II [5].

Actuellement, pour les formes très localisées sans aucun facteur de mauvais pronostic, la plupart des équipes préconisent un traitement par trois ou quatre cycles de chimiothérapie avec un protocole de première génération type CHOP, plus ou moins associés à une irradiation locorégionale.

L'intérêt de la radiothérapie reste discuté dans l'étude de Fox et coll.[54]; en effet le taux de survie des patients traités par chirurgie, chimiothérapie, et radiothérapie n'est pas supérieur à celui des patients traités par chirurgie et chimiothérapie seulement.

b). Formes disséminées ou de mauvais pronostic; stades III ou IV selon la classification de Ann Arbor.

La chimiothérapie est l'arme essentielle des LMNH.



.En 1960, les premiers protocoles COP et CVP (+/- associés à la radiothérapie) permettent la guérison de 5 à 10 % des patients (stade I).

.En 1975, se développent les protocoles dits de première génération (CHOP, HOP, CHOP Bléo, BACOP, COMLA); le suivi des malades traités par de tels protocoles a montré qu'ils permettaient d'obtenir un taux de rémission complète de l'ordre de 60 % avec environ un plateau à 35-45 % de survivants sans rechute à 5 ans.[5]

.Les protocoles de seconde et troisième générations (cf tableau 8, page 36) reposent sur les principes suivants:

- augmentation du nombre de drogues d'efficacité démontrée en monochimiothérapie sur les LMNH agressifs;
- augmentation de la posologie de médicaments pour lesquels il existe des arguments en faveur d'une relation dose/efficacité (anthracyclines, cyclophosphamide);
- administration dans les intercycles de drogues faiblement myélotoxiques (vinca-alcaloïdes, méthotrexate, bléomycine);
- diminution des durées des intercycles (une à deux semaines au lieu de trois ou quatre)

Ces nouveaux protocoles, par rapport au CHOP, permettent d'obtenir un taux de rémission complète (RC) supérieur (entre 65 et 80 %), un taux de rechute plus faible (20 à 25 %) et un taux de survie sans manifestation de la maladie (DFS) entre 55 et 60 % à 5 ans.

Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence; en effet ils résultent d'études sur des séries monocentriques, sans aucune comparaison entre des différentes chimiothérapies.

En 1993, Fischer et coll.[52] rapporte dans l'étude d'une comparaison randomisée entre le protocole CHOP et trois autres protocoles de seconde et troisième génération (M-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B). L'étude (entre 1986 et 1991) porte sur 1138 lymphomes d'histologie agressive, de stade II, III et IV.

Elle ne montre aucune différence en termes de réponse, de survie sans maladie ou de survie globale entre les quatre protocoles, y compris dans les formes de mauvais pronostic.

Le dernier protocole de troisième génération ACVBP a été aussi comparé avec le CHOP [36]. En terme de survie sans maladie ou de survie globale, les résultats sont équivalents.

Ces résultats s'expliquent par le fait que la morbidité et la mortalité des protocoles récents sont plus élevées en particulier en raison d'infections liées à la neutropénie chimio-induite.

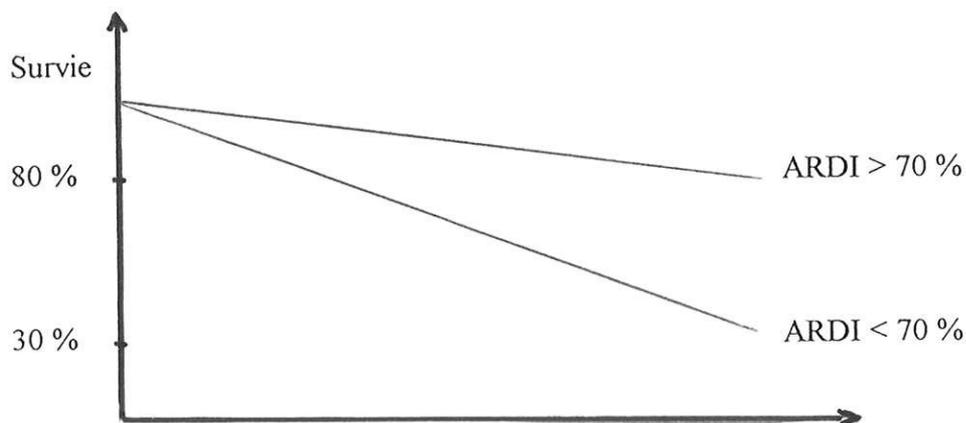
De plus ces protocoles de troisième génération ont plus souvent un ARDI < 70 %  
ARDI = Average Relative Dose Intensity.

Dose-intensité = à la dose totale de drogues reçues en temps réel sur le total des drogues théoriques en temps d'administration théorique.

Pour le CHOP qui a une faible toxicité, l'ARDI est très souvent > 70 %.

En terme de survie, un ARDI > 70 % est de meilleur pronostic. (cf schéma 1)

*Schéma 1: Courbe de survie selon ARDI*



Le choix des protocoles thérapeutiques se fait selon l'index pronostique international. (cf page 35)

En effet les facteurs de risque permettent de sélectionner les patients avec un mauvais pronostic, susceptibles de bénéficier des traitements lourds de chimiothérapie (MACOP-B, ACVBP) avec un risque acceptable de toxicité.

III

PRESENTATION  
DE  
NOTRE OBSERVATION

## CAS CLINIQUE DE MADAME D...:

Le 25 juillet 1990, madame D., 32 ans, est hospitalisée dans le service de gynécologie du centre hospitalier général (CHG) de Tulle pour algies pelviennes et images échographiques surajoutées au niveau des ovaires.

### A. ANTECEDENTS:

#### \*\* Antécédents familiaux:

- Hypertension artérielle chez la mère
- Néoplasie prostatique chez le père
- Néoplasie intestinale chez la grand-mère maternelle
- Néoplasie cérébrale chez la grand-mère paternelle
- Néoplasie pulmonaire chez un grand-père

#### \*\* Antécédents chirurgicaux:

- Amygdalectomie
- Adénoïdectomie
- 1980: Salpingectomie droite pour grossesse extra-utérine

#### \*\* Antécédents médicaux:

- Gastrite (calmée par des pansements anti-acide)
- Colopathie fonctionnelle
- Migraines
- Eczéma
- Tabagisme: 14 années-paquet

#### \*\* Antécédents gynécologiques:

- Premières règles à 10 ans 1/2
- cycles réguliers

- Contraception orale de 1984 à 1988 puis reprise en novembre 1989 (sous Triminulet)
- Dernier frottis réalisé en juin 1990: normal

**\*\*Antécédents obstétricaux:**

- La patiente est troisième geste, seconde par
- 1980: Salpingectomie droite pour grossesse extra-utérine isthmique
- 1984: Accouchement à 39 semaines d'aménorrhée par césarienne (pour bassin limite, stagnation de la dilatation et souffrance foetale aigue) d'un enfant hypotrophique de 1880 g
- 1989: Accouchement à 39 semaines d'aménorrhée par césarienne (pour retard de croissance intra-utérin) d'une fille hypotrophique de 1900 g

## B. HISTOIRE DE LA MALADIE:

- La patiente se plaint depuis début juillet, d'une **douleur abdominale diffuse** d'intensité variable, non calmée par un traitement par Motilium, cédant partiellement sous Valium comprimés.
- Les dernières règles datent du 11 juillet 1990; elles semblaient « moins abondantes que d'habitude ».
- Une échographie abdomino-pelvienne est réalisée le 25 juillet 1990 (prescription de son médecin traitant) et retrouve :
  - de nombreuses images digestives gênant l'examen
  - un utérus antéversé de 54 x 26 mm avec une muqueuse non visible
  - une image échogène de 32 x 47 mm au niveau de l'ovaire droit
  - une image échogène de 50 x 28 mm en arrière de l'utérus pouvant correspondre à l'ovaire gauche
  - un épanchement liquidien droit au niveau iliaque

-L'examen général retrouve:

- une importante asthénie.
- une tension artérielle à 140/70
- un pouls à 72
- une température à 37°7

-L'examen gynécologique ne retrouve ni métrorragie, ni leucorrhée, ni dyspareunie. Au spéculum, le col est d'aspect sain; le toucher vaginal retrouve un utérus de taille normal, une douleur au niveau du cul de sac droit et la perception d'une petite masse à droite.

-A l'examen abdominal, on a une douleur abdominale diffuse, d'intensité variable, des nausées fréquentes et des selles fréquentes. L'abdomen est globalement douloureux surtout au niveau de la fosse iliaque droite où l'on palpe une petite masse. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie; Les fosses lombaires sont libres; Le toucher rectal est indolore.

-Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

-Le bilan biologique du 25 juillet est normal en dehors d'un syndrome inflammatoire (VS:10/24); le taux des béta HCG est négatif.

-Une nouvelle échographie pelvienne est réalisée le 26 juillet:

- l'examen est difficile du fait d'interposition digestive
- l'annexe gauche est difficile à voir
- on note **une masse hétérogène de 46 x 57 x 3 mm à droite, solide.**

\*Le 27 juillet, une cœlioscopie est réalisée (par Dr Bouby):

“..l'examen met en évidence un pelvis inflammatoire avec quelques fausses membranes et un important épanchement liquidien rétro-utérin de couleur foncé. (200 cc sont prélevés).

..l'ovaire gauche est vu dans son intégralité: il est d'un aspect morphologique normal, et de taille normale.

Du côté droit, l'ovaire est volumineux soufflé par des petites formations kystiques séreuses, englobé par des accolements intestinaux de grêle et du colon droit. A son pôle inférieur, on met en évidence une formation bourgeonnante pouvant correspondre à la masse palpée et visualisée à l'échographie, de 4 à 5 cm de grand axe, saignant au contact dont l'origine est

difficile à déterminer: fragments tubaires résiduels suite à une salpingectomie incomplète ?  
appendice hémorragique inflammatoire ? tumeur du ligament large ?

L'exploration de la cavité péritonéale met en évidence dans toute la gouttière pariéto-colique des plages blanchâtres accolées au péritoire. La face antérieure de la paroi abdominale met en évidence ce même type de lésion, en particulier en regard du bas fond iléo-caecal.

L'exploration de l'utérus met en évidence au niveau de la face postérieure de l'utérus, au niveau du taurus utérinum le même type de lésion de même que l'exploration de la face antérieure du péritoire en avant de l'ovaire gauche.

...l'exploration du foie est normale.

....l'exploration de l'épiploon met en évidence dans sa partie latérale droite un dépôt blanchâtre identique.

Décision d'abstention thérapeutique sur le plan chirurgical en attendant les résultats histologiques et bactériologiques.”

-Résultats anatomopathologiques, le 02 août 1990:

Les biopsies réalisées au niveau de la gouttière pariéto-colique droite, du ligament lombo-ovarien droit, de la paroi antérieure gauche du péritoine, montrent des images évocatrices de phénomènes inflammatoires à priori banals mais avec cependant des réserves du fait de nombreux artéfacts d'écrasement modifiant l'aspect cellulaire.

-En post-opératoire, un bilan complémentaire est entrepris:

-Lavement à la gastrorrhaphine le 31 juillet:

.La gastrorrhaphine parcourt aisément un sigmoïde déroulé, dessine des anses où s'observent des haustrations un peu majorées.

.Le bas fond caecal est atteint par la gastrorrhaphine comme en atteste l'invasion de la dernière anse grêle; ce bas **fond caecal est normal**.

.Sur l'ensemble des clichés pratiqués, il n'y a pas d'anomalie constatée probante visible ni image de compression extrinsèque.

-Intra-dermo réaction négative.

-Le bilan hépatique est normal.

-Les marqueurs tumoraux (antigène carcino-embryonnaire, Ca 19-9, Ca 125) sont normaux.

-En post-opératoire, la patiente est mise sous antibiothérapie (Augmentin, Flagyl) et antiinflammatoires (Nurofen).

-La sortie est autorisée le 06 août avec retour prévu le 08 août, pour réaliser une coelioscopie de contrôle.

-Madame D. n'est pas réhospitalisée le 08 août comme prévu car étant très asthénique, elle préfère repousser l'intervention.

-Le 22 août 1990:

Madame D. présente un épisode d'hyperthermie isolé avec frissons sans foyer infectieux patent.

Son médecin traitant retrouve au toucher vaginal une masse postérieure sensible, d'un centimètre de diamètre.

Il est réalisé un abdomen sans préparation qui s'avère normal, une échographie abdomino-pelvienne qui montre la présence d'un épanchement intra-péritonéal avec **deux gros ovaires hypoéchogènes et images microkystiques.**

-Elle est hospitalisée le 27 août 1990:

L'examen clinique retrouve:

-sur le plan général: une asthénie importante, une apyrexie, les aires ganglionnaires sont libres.

-sur le plan gynécologique: patiente en période de menstruations, le toucher vaginal retrouve un utérus de taille normal, une petite masse palpable au niveau du cul de sac postérieur (d'environ de 1 cm de diamètre) et une seconde tuméfaction au niveau du cul de sac droit (d'environ de 0,5 cm de diamètre).

-sur le plan digestif: la palpation de l'abdomen révèle une sensibilité plus marquée au niveau de l'hypogastre avec sensation de masse sus-pubienne mal

limitée; la percussion confirme l'existence d'une matité hypogastrique; le toucher rectal est normal.

-Le bilan pré-opératoire est normal.

## C. DIAGNOSTIC:

*le 28 août 1990: coelioscopie et laparotomie.*

1. Coelioscopie: on retrouve une image évocatrice d'une carcinose péritonéale; décision d'une laparotomie secondaire.

2. Laparotomie:

-ouverture du péritoine: l'ovaire gauche est porteur d'une volumineuse tumeur, l'épiploon est envahi par un processus d'allure carcinomateuse avec, par ailleurs, une anse intestinale au niveau du colon droit qui est plicaturée et adhérente.

-une biopsie est réalisée au niveau de l'épiploon et de l'ovaire: l'extemporanée parle de "tumeur peu différenciée, carcinomateuse ou d'autre variété".

-Décision d'une chirurgie large de réduction avec:

-omentectomie de proche en proche remontant jusqu'au niveau de la gouttière splénique

-hystérectomie totale

-résection des 20 derniers centimètres (cm) de l'iléon et du caecum et implantation iléo-colique sur le colon ascendant

\*\*Résultats anatomopathologiques:

\*"Annexes": L'ovaire droit pèse 80 g et mesure 6,5 x 7,5 x 4,5 cm, l'ovaire gauche pèse 50 g et mesure 6,5 x 5,5 x 4 cm. Ils ont une surface irrégulière, bosselée, et à la section un aspect blanc, homogène de consistance un peu molle.

Histologiquement, l'organe est infiltré par des nappes d'éléments monomorphes comportant un volumineux noyau avec un ou deux nucléoles bien visibles, cerné d'une fine couronne cytoplasmique. Les contours nucléaires sont arrondis, légèrement anguleux. Quelques noyaux sont le siège de phénomènes d'apoptose; les mitoses sont nombreuses; la prolifération, homogène, est séparée par de fins tractus fibreux et on n'observe pas de formations glandulaires.

Les cellules expriment l'antigène commun leucocytaire (LCA) mais n'expriment pas les cytokératines (KL1). Il s'agit de cellules de phénotype B (L26 et CD 20 positives).

En l'absence de matériel congelé, il n'a pas été possible de retrouver de monotypie.

De plus, le diagnostic se heurte à des problèmes techniques dues à une fixation défectueuse.

Selon les différents lecteurs, il n'est pas possible de trancher entre un lymphome de Burkitt et un lymphome centroblastique diffus.

\*“Utérus”: un utérus de 50 g non déformé mesure 9 x 5 x 3,5 cm et contient à la partie postérieure de l'émergence de la trompe droite, un nodule blanchâtre de 1,2 x 0,8 x 0,4 cm. La cavité a 8 cm de grand axe, elle est bordée par un endomètre normal sans localisation néoplasique. Le myomètre est normal, le col est bordé par un revêtement malpighien et cylindrique sans anomalie. A la jonction cervico-isthmique, se disposent dans le chorion, deux nodules homogènes, faits de petits éléments à cytoplasme peu abondant, centrés par un noyau volumineux, identiques à ceux retrouvés dans les ovaires. La plage blanchâtre près de la trompe droite est aussi occupée par la même prolifération néoplasique.

\*“Segment d'iléo-colectomie”: le segment comporte 10 cm de colon et 11 cm de grêle avec un appendice de 8 cm. La paroi iléale dans sa partie externe à 3 cm de la jonction iléo-coecale contient un nodule blanc, métastatique de 2,5 x 1,5 cm avec une perforation inflammatoire de 1,5 cm de diamètre. La muqueuse située en aval montre un oedème important, la muqueuse en amont est le siège d'une légère sténose.

Histologiquement, la zone macroscopiquement indurée correspond à la colonisation massive de la paroi intestinale par une prolifération faite d'éléments lymphomateux à volumineux noyaux et petit cytoplasme périphérique qui diffuse dans toute l'épaisseur de la région centrale et respecte la muqueuse superficielle sur les bords. La prolifération est identique à celle observée au niveau de l'ovaire.

L'appendice contient un petit abcès intra-pariétal qui n'intéresse pas les musculaires à l'extrémité borgne de sa muqueuse. Dans le tissu adipeux péri-colique, ces zones indurées correspondent à des localisations néoplasiques en tissu adipeux. Les recoups pratiqués aux deux extrémités montrent une paroi oedémateuse dépourvue de localisation secondaire.

\*“Épiploon”:

Le laboratoire a reçu plusieurs fragments d'un poids de 320 grammes; ils correspondent à un tissu adipeux totalement remanié par des nodules blanchâtres, homogènes et fermes.

Histologiquement, ceux-ci contiennent la même prolifération lymphomateuse diffuse associée à une réaction fibreuse d'importance modérée.

-Conclusion:

**Lymphome malin ovarien d'histologie agressive** (les problèmes de fixation défectueuse et l'absence de matériel congelé, n'ont pas permis aux différents lecteurs de trancher entre un lymphome de Burkitt ou un lymphome centroblastique diffus)

**avec localisations secondaires**, au niveau de l'épiploon, iléales, myométriale cervico-isthmique et sous séreuse paratubaire droite.

## D. EVOLUTION:

-Le 12 septembre 1990, la patiente est transférée à la Fondation Bergonié (Centre Régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-ouest):

-Le reste du bilan d'extension ne montre pas de localisation extra-abdominale.

-Un traitement par polychimiothérapie est rapidement débuté.

Il comporte: -Endoxan : 750 mg / m<sup>2</sup>

-Farmorubicine : 60 mg / m<sup>2</sup>

-Oncovin : 1,4 mg / m<sup>2</sup>

-Solupred : 60 mg / jour.

-La patiente reçoit 8 cures dont les trois premières à une semaine d'intervalle et les autres à 21 jours d'intervalle.

-Les différents bilans cliniques, biologiques, échographiques et scannographiques réalisés pendant et à distance du traitement sont négatifs.

-A ce jour, madame D.. va bien et n'a pas présenté de récurrence de son lymphome.  
(Survie à 5 ans)

## E. CONCLUSION:

-Notre observation relate le cas d'un lymphome ovarien d'histologie agressive avec localisations intestinales et péritonéales, chez une femme de 32 ans qui a bénéficié d'un traitement chirurgical et d'une chimiothérapie complémentaire.

-Actuellement elle a 36 ans et va bien; ses chances de guérison définitive sont très élevées compte tenu du type histologique et du recul actuel.

## F. RESUME:

Cf tableau 8, page 54.

<u>Antécédents gynécologiques</u>	<u>Age de la patiente</u>	<u>Circonstances de découverte</u>	<u>Localisations au moment du diagnostic</u>	<u>Anatomie pathologique</u>	<u>Traitement</u>	<u>Evolution</u>
Geste : 3 Parité : 2 Salpingectomie droite sur grossesse extra-utérine	32 ans	1. Douleur abdominale, hypoménorrhée 2. Trois semaines plus tard: symptômes idem + fièvre.	.Ovaires .Caecum .Epiploon .Utérus  Stade IV B de Ann Arbor. Stade III dans la classification de FIGO.	Lymphome de Burkitt ou Lymphome centroblastique.	1. Coelioscopie 2. Traitement antibiotique et anti-inflammatoire + prévoir contrôle coelioscopique dans 1 semaine.  3. Trois semaines plus tard: laparotomie: annexectomie bilatérale, hystérectomie, résection du caecum, omentectomie.  4. Chimiothérapie: -Endoxan, -Farmorubicine, -Oncovin -Solupred,	Survie à 5 ans sans récurrence.

Tableau 9 : Résumé de notre observation.

IV

LES LYMPHOMES MALINS  
NON HODGKINIENS  
A LOCALISATION  
OVARIIENNE

.Bien que l'atteinte ovarienne lymphomateuse ne soit pas rare dans les études nécropsiques, les lymphomes se présentant comme des tumeurs primitives ovariennes sont peu fréquentes.

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

- 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)
- CHORLTON et coll.(1974): étude de 19 cas de L.O. de l'Institut d'Anatomo-pathologie des Forces Armées de Washington (délai non précisé)
- 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)
- 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 (Massachusset) et celle de l'hôpital Anderson au Texas (délai non précisé)
- 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)
- MONTERROSO et coll.(1993): étude de 39 cas provenant du laboratoire 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).

## A. EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES OVARIENS:

### 1. Place des lymphomes dans les tumeurs ovariennes:[11]

-**Le cancer de l'ovaire** représente, en Occident, la première cause de décès parmi les tumeurs malignes d'origine gynécologique [16; 100; 127]

-Il arrive en sixième position lorsque l'on considère l'ensemble des tumeurs malignes de la femme, après le sein, le colon, l'utérus (col et corps) et l'estomac.

-Il représente, en France, 5 % de la mortalité par cancer chez la femme.

-La fréquence de cette affection est en cours d'augmentation; son épidémiologie est pauvre: il est difficile d'individualiser une population à risque, bien que le taux de tumeurs de l'ovaire soit plus élevé chez les femmes célibataires, que cette pathologie touche la femme à tout âge mais surtout après 45-50 ans, et qu'il existe des cas exceptionnels de familles à cancer de l'ovaire.

-Son diagnostic est souvent trop tardif: ainsi 60 à 70 % des cancers de l'ovaire sont découverts au stade III ou IV.

-Sur le plan anatomopathologique, 90 % des cancers de l'ovaire sont des tumeurs épithéliales. Les 10 % restants sont représentés essentiellement par des tumeurs des cellules germinales, des tumeurs du stroma différencié, des tumeurs métastatiques.

-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 puisqu'environ deux tiers de ces tumeurs malignes sont des tumeurs germinales, tératome malin 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.[126]

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

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

Johnson et Soule ( 1958 ) [71] ne retrouvent qu'un seul cas de lymphome sur l'analyse de 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 10 000 dernières autopsies réalisées, on retrouve 41 cas de lymphomes , et parmi ceux-ci 3 ou 7 % d'atteinte ovarienne.[118]

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

Zucher [126] rapporte une étude de Norris et Jensen :

- 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 %);
- .8 cas relevés de 15 à 19 ans.

## 2. Fréquence des atteintes ovariennes parmi les lymphomes:

-Tous les auteurs sont unanimes, le LMNH de l'ovaire est une tumeur **rare et plus exceptionnelle est la localisation primitive ovarienne**. [6; 28; 29; 31; 38; 54; 77; 91; 92; 93; 118; 122]. Les taux varient de 0 à 3%.

-Nous ne ferons que citer:

- En 1940, Sugarbaker et Craver cités dans [53; 92] trouvent un cas de lymphome ovarien de localisation secondaire sur 196 cas de lymphomes de types divers.
- En 1942, Stout [111] ne retrouve aucune atteinte ovarienne parmi 218 cas de lymphomes.
- En 1952, Lucia et coll.[84 bis] retrouvent 2 cas d'envahissement ovarien sur 11 cas de lymphomes.
- En 1957, Johnson et Soule [71], retrouvent lors de la réalisation, à la Mayo Clinic, 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.
- En 1958, Nelson et coll.[91], exposent 6 cas de lymphome ovariens: aucun n'est primaire.
- Lathrop et coll (1967) [53] retrouvent 23 cas d'atteinte ovarienne sur 105 cas de lymphomes.

-En 1972, Freeman et coll [55], dans l'étude de 1467 cas de lymphomes avec localisations extra nodales (qui représente 24 % de tous les lymphomes), sur 689 (47 %) qui sont des femmes, ils ne retrouvent seulement que deux cas avec une localisation primaire ovarienne.

-En 1974, Chorlton et coll [31] retrouvent 19 localisations ovariennes sur 9500 femmes porteuses d'un lymphome.

-En 1990, Liang et coll.[83], 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 %).

Résumé des fréquences des atteintes ovariennes (primaires ou secondaires) lors des lymphomes:

*Cf Tableau 10.*

On retiendra que sur les études portant sur un grand nombre de cas, la fréquence du lymphome ovarien représente en général, moins de 1 % [89](encore plus rare est donc l'atteinte primitive ovarienne).

<u>AUTEURS</u>	<u>Nombre de lymphomes</u>	<u>Nombre d'atteintes ovariennes parmi les lymphomes</u>	<u>Pourcentages de lymphomes ovariens</u>
<u>Sugarbaker, 1940</u>	196	1	0,5
<u>Stout, 1942</u>	218	0	0
<u>Freeman, 1972</u>	689	2	0,3
<u>Chorlton, 1974</u>	9500	19	0,2
<u>Liang, 1990</u>	419	7	1,5

*Tableau 10 : Fréquence des atteintes primaires ou secondaires au cours des lymphomes*

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

### 3. Incidence géographique:

-Elle concerne essentiellement le lymphome de Burkitt.

-On signale la fréquence relativement fréquente de ce lymphome dans certaines régions d'Afrique [74;].

-Le Guyader et coll [80] retrouvent plus de 42 % de cas de lymphomes de Burkitt parmi 513 tumeurs malignes de l'enfant en Côte d'Ivoire.

-En 1981, selon Junaïd, le lymphome de Burkitt est la tumeur ovarienne la plus commune en Afrique. Au Nigeria, sur 169 cas de tumeurs ovariennes (recensés de 1959 à 1978) chez des moins de 20 ans, on retrouve 93 cas de lymphomes de Burkitt dont la répartition selon l'âge est la suivante:

-1 cas de 0 à 4 ans

-42 cas de 5 à 9 ans

-43 cas de 10 à 14 ans

-7 cas de 15 à 19 ans.

Dans cette étude, le lymphome de Burkitt représente plus de 55 % des tumeurs ovariennes chez les moins de 20 ans; la tranche d'âge de 5 à 14 ans regroupe 91 % des cas.

-Chez l'adulte, le lymphome de Burkitt est rare: on ne retrouve que 10 cas de lymphome de Burkitt sur 759 cas de tumeurs ovariennes répertoriés sur le registre des cancers d'Ibadan (Nigeria) de 1960 à 1987; La fréquence du lymphome de Burkitt affectant l'ovaire pendant cette période était de 1,3 %.[74]

-On retrouve des lymphomes Burkitt-like dans le monde entier sous la forme de cas

sporadiques: -En Nouvelle-Zélande, Childs et coll [30] recensent 8 cas de lymphome Burkitt-like en 10 ans (de 1978 à 1988)

.Aux Etats-Unis, l'étude de Banks et coll [9] retrouve 30 cas de lymphome de Burkitt de 1958 à 1973; 17 cas ont été autopsiés, et on ne retrouve que 2 cas d'atteinte ovarienne.

#### 4. Autres facteurs épidémiologiques:

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

Il serait pour la plupart des auteurs de 30-35 ans [28; 72] avec des extrêmes:

- de 18 mois à 73 ans dans l'étude de Woodruff et coll.[118]
- de 7 à 59 ans dans celle de Chorlton et coll.[31]
- de 18 mois à 73 ans dans celle de Rotmensch et coll.[102]
- de 3 mois à 74 ans dans celle de Osborne et coll.[94]
- de 7 à 71 ans dans celle de Fox et coll.[54]
- de 2 à 77 ans dans l'étude de Monterroso et coll.[89]

-Mise à part le lymphome de Burkitt, la race blanche semble prédominante [102].

On retrouve 93 % de patients blancs dans l'étude de Rotmensch et coll.[102], 94 % dans celle de Woodruff et coll.[118], 95 % dans celle de Chorlton et coll.[31] et 80 % dans celle de Osborne et coll., avec pour cette dernière étude, 14 % d'atteintes pour la race noire, 3 % pour la race arabe et 3 % pour la race hispanique [94].

-On note une prédominance des multipares [72].

.Dans l'étude de Rotmensch et coll.[102], parmi les 55 cas de lymphomes ovariens, 38 % des femmes ont des enfants; la parité varie de 0 à 13.

.Dans l'étude de Woodruff et coll.[118], 37 % des femmes ont des enfants.

## B. CLINIQUE DES LYMPHOMES OVARIENS:

### 1. Circonstances de découverte:

On retrouve deux tableaux cliniques très différents:

-\***La forme localisée:** on retrouve des signes fonctionnels de la sphère génitale. Son expression clinique est trompeuse, car elle simule tantôt une infection tubo-ovarienne chronique, tantôt un processus tumoral bénin ou malin de nature indéterminée.

-\***La forme diffuse:** c'est la forme la plus habituelle; elle rejoint la clinique des lymphomes disséminés; l'atteinte génitale s'y montre prédominante, se combinant toujours à des ganglions lymphatiques superficiels et à des foyers viscéraux multiples. D'évolution très rapide, elle aboutit à la mort en quelque mois.

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

□ Présence d'une *masse abdominale* ou *augmentation de volume de l'abdomen*:

-retrouvée dans 40 % des cas dans l'étude de Woodruff et coll.[118], dans 80 % des cas dans celle de Chorlton et coll.[31], dans 50 % des cas dans celle de Osborne et coll.[94], dans 41 % des cas dans celle de Fox et coll.[54], et dans 65 % dans celle de Monterroso et coll.[89]  
et dans d'autres observations [6; 28; 38; 53; 68; 77; 79; 91]

□ *Douleur abdominale basse:*

-retrouvée dans 57 % des cas dans l'étude de Woodruff et coll.[118], dans 40 % dans celle de Chorlton et coll.[31], dans 26 % dans celle d'Osborne et coll.[94], dans 38 % dans celle de Fox et coll.[54], dans 43 % dans celle de Rotmensch et coll.[102], et dans d'autres cas cliniques [10; 30; 37; 53; 68; 69; 79; 84; 91; 99; 101; 103; 107; 119]  
-cas de notre observation.

□ *Troubles du cycle menstruel:*

-à type de ménorragies: dans 12 % à 15 % des cas [31; 54; 102; 118];  
on retrouve un cas dans l'étude de Monterroso et coll.[89] et dans d'autres observations [20; 38].

-à type d'oligoménorrhée, voire d'aménorrhée: cas de notre observation un cas pour Kazadi et coll.[72], pour Osborne et coll.[94];  
un cas pour Mittal et coll.[88] où il s'agit d'une aménorrhée de 2 ans avec luteïnisation stromale réactionnelle à un lymphome de bas grade de malignité de type folliculaire B.

□ *Ascite:*

les chiffres sont moins harmonieux:

-de 2,5 à 5 % des cas [94 et 89];

-17 % des cas dans l'étude de Woodruff et coll.(6 cas sur 35) [118];

-dans l'étude de Fox et coll.[54] 23 % de cas sont retrouvés (8 cas sur 34).

□ *Syndrome systémique avec fièvre, sueurs, amaigrissement:*

-dans 10 à 14 % des cas [6; 31; 37; 53; 89; 94]

□ *Signes de compression:*

-gastro-intestinaux (occlusion, constipation): 12,5 % [102]

-urinaires [38; 79; 94; 117] avec possibilité d'insuffisance rénale [60]

-veineux, avec oedème des membres inférieurs [72; 89; 117; 118], gêne au retour veineux: possibilité de thrombophlébite [94]

-nerveux (paraplégie) [94]

□ *Découverte systématique:*

13 % à 14 % des cas [89; 94].

□ *Cas particuliers de découverte:*

-Symptomatologie de colique néphrétique [29]

-Tableau de sub-occlusion [87]

- Association à un fibrome [69]
- Cas révélé par un prolapsus utérin [94]
- Lors d'une grossesse:
  - Quatre cas (11,5 %) dans l'étude de Woodruff et coll.[118]
  - Quatre cas (7 %) dans l'étude de Rotmensch et coll [102]
  - Trois cas (7 %) dans l'étude de Monterroso et coll [89] avec un cas diagnostiqué à la naissance, un autre à quatre mois de grossesse, et le dernier lors d'un avortement spontané.
  - cas de l'observation de Durfee [47]

□ *découverte simultanée avec d'autres localisations lymphomateuses:*

.Un cas dans l'étude de Woodruff et coll.[118]: association du lymphome ovarien avec une ataxie cérébelleuse chez une jeune fille de 12 ans.

.Deux cas cités dans l'étude de Chorlton et coll.[31]: un cas de lymphome ovarien associé à des localisations mammaires; un autre cas associé à une localisation médiastinale.

.Quatre cas cités dans l'étude de Monterroso et coll.[89]: un cas associé à un envahissement médiastinal, un autre à une lésion au niveau du tibia gauche, un autre à des lésions ostéolytiques vertébrales, et le quatrième cas associée à une lymphadénopathie généralisée en fin de grossesse.

.Cas de l'observation de Durfee: découverte à 5 mois de grossesse, de tumeurs ovariennes lymphomateuses avec métastases vaginales, mammaires et au niveau des gencives.[47]

Tableau 11: Principaux signes cliniques de découverte (pouvant être associés) d'un lymphome ovarien  
Cf page 65

Annotations: NP: non publié  
n = nombre de cas  
syndrome systémique: fièvre, amaigrissement, sueurs.

	<b>Etude Woodruff</b> n = 35	<b>Etude Chorlton</b> n = 19	<b>Etude Rotmensch</b> n = 55	<b>Etude Osborne</b> n = 42	<b>Etude Fox</b> n = 34	<b>Etude Monterroso</b> n = 39	<i>Moyenne des pourcentages</i>
<u>Masse abdominale</u>	40 %	80 %	16 %	50 %	41 %	65 %	48 %
<u>Douleur abdominale</u>	57 %	40 %	43 %	26 %	38 %	25,5 %	38 %
<u>Troubles du cycle menstruel</u>	14 %	15 %	12,5 %	5 %	14,5 %	2,5 %	11 %
<u>Ascite</u>	17 %	NP	NP	2 %	23 %	5 %	12 %
<u>Syndrome systémique</u>	8,5 %	10 %	NP	12 %	14,5 %	10 %	11 %
<u>Grossesse lors de la découverte</u>	11,5 %	NP	7 %	2 %	3 %	7 %	6 %

*Tableau 11: Principaux signes cliniques de découverte d'un lymphome ovarien*

## 2. L'examen clinique:

-La palpation de l'abdomen retrouve parfois la perception du pôle supérieur d'une masse: on peut en définir les 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.[54] ainsi que dans l'étude de Woodruff et coll.[118].

## C. BILAN DES LYMPHOMES OVARIENS:

### 1. Bilan diagnostique :

#### a). La biologie:

- Éliminer une grossesse (extra-utérine) en premier lieu par dosage des béta HCG.
- Dosages hormonaux (FSH, LH) en cas d'aménorrhée.
- Réalisation du bilan pré-opératoire (groupe sanguin, crase sanguine).
- Dosage des marqueurs tumoraux

#### b). Les radiographies sans préparation:

- La radiographie pulmonaire: elle recherche un hydrothorax en rapport avec une tumeur bénigne (syndrome de Démons-Meigs), recherche une tumeur maligne ou des métastases.
- L'abdomen sans préparation: il peut retrouver des signes directs de la tumeur (calcifications) ou des signes indirects (refoulement des clartés des organes creux)

#### c). L'échographie abdomino-pelvienne:

- Cet examen est indolore, non traumatique, permet d'éliminer un fibrome, une grossesse extra-utérine, un kyste fonctionnel et différencie les tumeurs solides des tumeurs kystiques.
- Elle 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..

d). L'examen tomodensitométrie:

- Il précise les caractères de la tumeur.
- Explore bien les ganglions abdominaux, moins bien les ganglions pelviens.
- Ne détecte pas les anomalies d'architecture intra-ganglionnaire.[24]
- Permet l'étude des autres organes abdomino-pelviens: recherche d'un envahissement local ou à distance.

e). L'urographie intra-veineuse:

- permet de retrouver une compression extrinsèque de la vessie [53] mais surtout de l'un ou des deux uretères qui peuvent être refoulés, compressés ou sténosés.
- on apprécie également un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire.(par exemple, hydronéphrose (cas dans [29])).

f). Autres examens:

\* Lavement baryté : réalisé quand on a un retentissement sur le rectum, le colon, ou le grêle.

\* La lymphographie pédieuse:

- Examen de référence dans les années 1970, avant le développement de la tomodensitométrie.
- Sur le plan sémiologique, l'analyse de la texture ganglionnaire est assez fine et de petites lacunes peuvent être décrites.
- Elle a des limites: elle ne permet pas l'étude des ganglions hypogastriques coeliaques et mésentériques et étudie mal la partie haute des ganglions lombo-aortiques. De plus, le mode de drainage lymphatique de certains cancers pelviens (testicules, ovaires) est incomplètement étudié par la lymphographie [24]
- Elle ne fournit aucun renseignement sur une éventuelle atteinte de la rate et du foie.
- C'est pourquoi, dans le bilan d'extension des lymphomes, elle est remplacée aujourd'hui par l'examen tomodensitométrie

### g). La coelioscopie:

On peut être amené à pratiquer une coelioscopie dans les cas difficiles, afin d'affirmer ou de redresser un diagnostic, si l'on doute encore de l'origine ovarienne d'une tumeur ou de l'organicité de la lésion, quand les examens précédents n'ont pas apporté de preuves évidentes.

Comme examen pré-opératoire, on la fait suivre de l'exérèse afin d'éviter deux anesthésies.

### h). Conclusion:

Tous les examens ne sont pas effectués systématiquement.

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 'stratifier' la pathologie, de connaître la nature histologique de la tumeur (examen extemporané), ce qui va déterminer le traitement et le pronostic.

## 2. Bilan d'extension:

cf généralités sur les lymphomes, page 22.

## 3. Classifications anatomo-cliniques:

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

-Les lymphomes ovariens sont classés selon la classification de Ann Arbor ou selon celle de FIGO qui correspond à la classification des tumeurs malignes de l'ovaire.

**\*Tableau 12: CLASSIFICATION FIGO (fédération internationale de gynécologie obstétrique):**

STADES FIGO		DESCRIPTIONS
I	IA	Tumeur limitée aux ovaires *un seul ovaire sans ascite: IA 1: capsule intacte IA 2: rupture capsulaire ou végétations externes
	IB	*deux ovaires sans ascite: IB 1: capsule intacte IB 2: rupture capsulaire ou végétations externes.
	IC:	*un ou deux ovaires avec ascite ou cytologie péritonéale positive.
II	IIA	Atteinte de un ou deux ovaires avec extension pelvienne *extension à l'utérus ou aux trompes sans ascite
	IIB	*extension aux autres organes pelviens ou au péritoine sans ascite
	IIC	*idem avec ascite ou cytologie péritonéale positive.
III		Atteinte de un ou deux ovaires avec extension au delà du pelvis: extension intrapéritonéale (épiploon, intestin, méésentère); atteinte des ganglions rétropéritonéaux.
IV		Atteinte de un ou deux ovaires avec métastases extra-abdominales ou hépatiques.

**\*Tableau 13: Rappel de la classification de Ann Arbor**

STADES	DEFINITION
I	.Atteinte d'une seule région ganglionnaire (I) .Atteinte d'un seul site extra-ganglionnaire (IE)
II	.Atteinte de deux ou plusieurs sites ganglionnaires du même côté du diaphragme(II). .Atteinte d'un site ganglionnaire et d'un site extra-ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE).
III	.Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme avec possibilité d'atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE).
IV	.Atteinte diffuse d'un ou plusieurs sites extralymphatiques avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

**Tableau 14: Fréquence des stades lors de la découverte d'un lymphome ovarien:**

	<u>Etude Chorlton</u> n = 20	<u>Etude Osborne</u> n = 42	<u>Etde Fox</u> n = 34	<u>Etude Monterroso</u> n = 33
<b>Classification</b>				
<b>FIGO:</b>				
Ia	30 %	19 %	29,5 %	non publié (NP)
Ib	20 %	17 %		
IIa	5 %	12 %		
IIb	10 %			
III	25 %	45 %	32,5 %	
IV	10 %	7 %	38 %	
<b>Classification Ann Arbor:</b>				
IE	47 %	NP	20,5 %	12 %
IIE			29,5 %	12 %
III				
IV	53 %		50 %	76 %

**Remarques:**

\*Un taux élevé de lymphomes ovariens est découvert au stade IV de Ann Arbor: 60 % en moyenne.

Le stade IV de Ann Arbor correspond aux stades III et IV de la classification de FIGO.

La découverte tardive des lymphomes ovariens s'explique par la position anatomique de l'ovaire dont la pathologie clinique est souvent d'expression tardive; de plus, si l'histologie est agressive, elle entraîne un développement tumorale rapide avec envahissement précoce des autres organes.

\*Aucun lymphome ovarien n'est classé en stade III de Ann Arbor: en effet, on ne retrouve aucun cas de lymphome ovarien localisé avec une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme; le lymphome ovarien n'a pas de dissémination ganglionnaire à distance isolée. Il a une dissémination ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de proximité et peut avoir une dissémination extra-ganglionnaire isolée à distance.

\*Dans la classification de Ann Arbor, on ne distingue pas, atteinte ovarienne unilatérale et bilatérale; c'est pourquoi certains auteurs comme Osborne et coll.[94], lui préfèrent la classification de FIGO.

## D. HISTOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES OVARIENS:

### 1. Aspects macroscopiques:

Les tumeurs affectent à l'oeil nu des apparences identiques:

- la tumeur est solide, blanche ou de couleur gris-rose, avec une surface lisse ou bosselée.
- A la coupe, la surface est grisâtre, luisante avec un aspect de chair de poisson [60; 53; 69]
- Elle peut être constituée de multiples petits kystes hémorragiques, comme dans un cas sur les 39 rapportés par Fox et coll [54]. Ces derniers retrouvent un aspect nécrotico-hémorragique dans seulement 9 % des cas, alors que l'étude d'Osborne et coll [94] en retrouve 33 %. La nécrose est assez habituelle et retrouvée chez de nombreux auteurs [10; 28; 69; 72; 91; 117].
- L'atteinte bilatérale est très fréquemment retrouvée, environ 40 à 62 % des cas [28; 54; 72; 79; 89; 94; 102; 117] et dans environ 90 à 100 % des cas pour les Burkitt ovariens [74; 117]

*Tableau 15 : Fréquence des atteintes ovariennes unilatérales ou bilatérales*

<u>Références</u>	<u>Nombres de cas</u>	<u>Tumeurs unilatérales</u>	<u>Tumeurs bilatérales</u>
<u>Etude Woodruff</u>	35	57 %	43 %
<u>Etude Chorlton</u>	20	55 %	45 %
<u>Etude Rotmensch</u>	55	45 %	55 %
<u>Etude Osborne</u>	39	41 %	59 %
<u>Etude Fox</u>	34	59 %	41 %
<u>Etude Monterroso</u>	39	38 %	62 %

- Dans les six études on note une fréquence élevée des atteintes ovariennes bilatérales.
- Un 'staging' précoce du second ovaire est donc nécessaire.

-Il s'agit en règle d'une tumeur volumineuse.

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

-Dans l'étude d'Osborne et coll.[94], 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 du 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: 6 cm). La différence entre les deux ovaires est donc de 8 cm en moyenne.

-Dans l'étude de Monterroso et coll.[89]: les deux ovaires ont un 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:12 cm)

Celle du second ovaire envahi est de 3 à 18 cm (taille moyenne:8 cm)

-L'atteinte bilatérale est généralement asymétrique; ce qui laisse supposer que dans ce cas, la tumeur ne naît pas simultanément dans les deux ovaires.

L'atteinte du second ovaire résulterait de la dissémination tumorale de l'ovaire primitivement atteint. Pour Monterroso et coll.[89] l'envahissement ovarien bilatéral est un signe d'atteinte disséminée lymphomateuse justifiant leur classification en stades IV dans le système de Ann Arbor.

-En ce qui concerne le poids, les plus grosses tumeurs sont relevés chez Woodruff [118] avec une tumeur de 5 kg 28 et Abell et Holtz cité dans [38] avec une tumeur de 2 kg 27.

## 2. 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 [94].

### a). Résultats histologiques de trois études:

-Le *tableau 16* (cf page 74) compare les résultats histologiques de 3 études, celle de Osborne et coll [94] celle de Fox et coll [54] et celle de Monterosso [89]

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

Parmi les sous types histologiques, le plus fréquent est le lymphome à petites cellules non clivées (Burkitt; Burkitt-like): 26 % des cas dans l'étude d' Osborne et coll., 20 % dans celle de Fox et coll., et 53 % dans celle de Monterosso et coll. (33 % des cas en moyenne).

-La nature histologique de la majorité des cas de lymphomes envahissant les ovaires est un lymphome d'origine diffus [20; 95; 102]

-Boyle [20] se rapportant à [31; 54; 94; 95; 102] retrouve seulement 19 cas de lymphome d'origine folliculaire dont 11 primitifs ovariens.

.Dans nos 3 études réunies, les lymphomes d'origine folliculaire représentent 16,5 % des cas.

*Tableau 16 : résultats histologiques de lymphomes ovariens au cours de 3 études.*

	<u>Osborne. 1982</u> Etude de 42 cas	<u>Fox. 1988</u> Etude de 34 cas	<u>Monterroso. 1993</u> Etude de 39 cas
<i>Lymphomes de faible malignité:</i>			
-folliculaires à petites cellules	2	6	
-folliculaires mixtes	2		
<i>Lymphomes de malignité intermédiaire:</i>			
-folliculaires à grandes cellules			3
-diffus à petites cellules	2	6	1
-diffus mixtes			3
<i>Lymphomes de malignité élevée:</i>			
-diffus à grandes cellules	10 (23 %)	4 (12 %)	
-diffus immunoblastiques	13 (31 %)		2 (5 %)
-lymphoblastiques		3 (9 %)	
-petites cellules non clivées (Burkitt, Burkitt-like)	11 (26 %)	7 (20 %)	21 (53 %)
<i>Divers:</i>			
-histiocytiques		5	
<i>Autres:</i>			
-Leucémie aigue lymphoblastique		3	
-Sarcome granulocyttaire	2		

b). Etude des deux types histologiques concernant notre observation:

**1\* Le lymphome centroblastique:**

**Histologie:[82]**

La prolifération est habituellement de type diffus. Dans plus de 10 % des cas, un aspect folliculaire peut être reconnu, souvent aussi un aspect folliculaire et diffus.

Les mitoses sont nombreuses, 5 à 6 par champ. Il n'y a que peu de fibres de soutien.

L'aspect des cellules permet de distinguer les 4 sous-types suivants:

**\*Sous-type monomorphe:**

Plus de 60 % des cellules tumorales sont des centroblastes typiques, donnant une impression de prolifération monotone. Les centroblastes peuvent être de taille moyenne ou grande (10 à 14  $\mu\text{m}$ ). Les noyaux sont ronds, avec une chromatine fine et paraissent de ce fait relativement clairs. Dans un tiers des cas, au lieu d'être ronds, les noyaux sont pléomorphes mais avec le même aspect. Dans les noyaux, se reconnaissent de 2 à 4 nucléoles de taille petite ou moyenne. Ils siègent souvent contre la membrane nucléaire. Le cytoplasme, étroit, est basophile.

Parfois quelques centrocytes, quelques centroblastes centrocytoïdes et immunoblastes peuvent être associés. Lorsque les immunoblastes dépassent 10 %, le lymphome doit être inclus dans le sous-type polymorphe.

**\*Sous type polymorphe:**

L'aspect est ici bigarré. On voit tout d'abord une quantité variable d'immunoblastes. Ils sont reconnus dans la plupart des cas en raison de leur taille et de leur morphologie (gros nucléole central, large cytoplasme basophile). Il s'y associe constamment des centroblastes typiques, des centroblastes centrocytoïdes et souvent aussi quelques centroblastes à noyaux multilobés.

**\*Sous type 'multilobé':**

Il se définit par la présence de plus de 10 à 20 % de cellules tumorales comportant un noyau multilobé (3 ou 4 lobes nucléaires).

**\*Sous-type centrocytoïde:**

Le terme 'centroblaste centrocytoïde' désigne une cellule tumorale morphologiquement intermédiaire entre le centrocyte et le centroblaste. Elle est relativement petite (9-11  $\mu\text{m}$ ), possède un noyau allongé ou ovalaire ou même irrégulier avec de 2 à 5 petits nucléoles basophiles situés au centre du noyau. Le cytoplasme est étroit avec une basophilie faible ou modérée.

**Immunologie:**

Une immunoglobuline de surface (SIg) essentiellement de type IgM peut être mise en évidence dans 60 à 70 % des lymphomes centroblastiques. Un petit nombre seulement exprime une IgG. Les autres sont SIg négatifs. La chaîne légère la plus souvent exprimée est kappa. Dans un petit nombre de cas, une immunoglobuline intracytoplasmique est mise en évidence.

De plus, les antigènes associés aux lymphocytes B, CD 19, CD 20, et CD 22 sont constamment présents. Par contre CD 23 n'est exprimé qu'exceptionnellement. Enfin CD 5 est présent dans environ 10 % des cas. L'antigène commun CD 10 est décelé dans 25 % des cas. Le nombre de cellules exprimant Ki-67 est compris entre 25 et 80 %.

**2\* Le lymphome de Burkitt (LB):**[9; 25; 80; 82; 106]**Histologie:**

Le Lymphome de Burkitt réalise une prolifération diffuse de cellules néoplasiques de taille moyenne (l'appellation lymphome à petites cellules est quelque peu erronée). Les cellules tumorales sont décrites comme cohésives. Elles sont tassées les unes contre les autres et apparaissent de ce fait sous forme de plages cellulaires compactes. Les cellules tumorales ont un aspect monotone, c'est à dire qu'elles présentent une grande uniformité dans leur morphologie et leur taille. Elles ne montrent aucune différenciation dans le sens plasmoblaste ou plasmocyte. Les noyaux sont ronds, avec une chromatine bien visible et 2 à 3 nucléoles basophiles, de taille moyenne, en position centrale. La couronne cytoplasmique est mince ou d'épaisseur moyenne, fortement basophile et souvent trouée par des vacuoles lipidiques rouge Soudan positives. Entre les cellules, on découvre habituellement de nombreux macrophages réalisant un *aspect en ciel étoilé*. Ces grands histiocytes contiennent de nombreuses cellules phagocytées parfois en mitoses et à des stades variables de digestion. Le nombre de mitoses est élevé (plus de 10 par champ). Le réseau fibrillaire est très lâche. Dans des cas très rares, nous avons observé la prolifération de cellules tumorales dans les follicules, réalisant comme des sortes de centres germinatifs, comme cela a fréquemment été décrit dans la littérature.

Le lymphome de type Burkitt (ou Burkitt-like) sont une variante histologique caractérisée par une taille de cellules, une forme de noyau plus hétérogènes que le LB typique.

**Immunologie:**

Les cellules tumorales sont caractérisées par une expression constante de SIg. Il s'agit le plus souvent de chaînes légères et lourdes d'Ig. Parfois aussi, seule une chaîne lourde ou une chaîne légère, peut être décelée.

Le lymphome africain ne présente apparemment ni immunoglobuline intra-cytoplasmique (CIg) sur coupes en paraffine, ni sécrétion d'Ig in vitro.

Les formes américaines ou européennes en présentent parfois.

Ces formes positives ont été isolées comme une variante du LB. 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 élevés avec une moyenne d'environ 80 %.

**3\* Diagnostic différentiel:**

Le LM centroblastique doit être distingué du LM centroblastique centrocytique, du LM immunoblastique, du lymphome de Burkitt (LB).

Le LB doit être distingué essentiellement du sous type monomorphe. Une excellente technique est pour cela indispensable. En effet, une fixation et une inclusion de mauvaise qualité peuvent être responsables d'un déplacement des nucléoles centraux du LB vers la membrane nucléaire, simulant ainsi un LM centroblastique. Leur chromatine est plus grossière. Un aspect de ciel étoilé et une nette cohésion des cellules tumorales peuvent parfois aussi être observés dans les LM centroblastiques. Un certain nombre de cas ne peuvent être classés sur la seule morphologie de façon précise dans l'une ou l'autre de ces entités.

### c). Cas particulier:

Skodras et coll.[107] rapportent le cas d'une femme de 31 ans porteuse d'une tumeur ovarienne droite où s'associent un adénocarcinome séreux de faible malignité (6 cm) et un lymphome B diffus à larges cellules (1 cm).

Compte tenu de la taille et du temps de dédoublement des tumeurs, on peut penser que l'adénocarcinome a été le premier à se développer, favorisant la survenue du lymphome.

## 3. Diagnostic différentiel:

Le diagnostic histologique peut être difficile, car ces lymphomes sont le plus souvent très peu différenciés et détruisent rapidement les structures gonadiques; cela peut être source d'erreur diagnostique comme nous l'expose Camus [29] dans son cas clinique: une tumeur ovarienne avait été étiquetée carcinome ovarien; quelques mois plus tard, après relecture des lames, lors de la découverte d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules sur une pièce de ganglion cervical, le diagnostic est rectifié.

La difficulté diagnostique est réelle, avec la tumeur de la granulosa, le dysgerminome, et les métastases du cancer médullaire du sein. [25; 39; 53; 60; 79; 92; 93; 99; 102; 117; 119]

### a).La tumeur de la granulosa:

-Elle représentait dans certaines séries, plus de 47 % d'erreurs diagnostiques chez des patientes de moins de 20 ans et 46 % (12 cas sur 26) chez les plus de 20 ans.

-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 excès d'oestrogènes. Un développement mammaire, l'apparition de poils pubiens et axillaires et une accélération du développement somatique sont observés chez 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 ménopaus [16].

-Histologiquement:

La confusion est possible avec les patients porteurs d'un lymphome diffus à petites cellules non clivées; elle résulte en partie de la mauvaise interprétation de l'aspect en 'ciel étoilé' des corps de Call Exner. Dans le lymphome, l'aspect en ciel étoilé est formé par les histiocytes contenant de 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 raréfactions, pouvant contenir du matériel eosinophile avec un ou plusieurs nucléoles pycknotiques.

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

-Le lymphome à petites cellules non clivées montre de manière caractéristique un aspect cellulaire monotone. Les cellules ont des noyaux entourés de la chromatine grossièrement groupée avec deux ou plusieurs petits nucléoles distincts, le cytoplasme peu abondant amphophile est fortement positif avec la coloration MGP.

-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 petites cellules non clivées. 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 à petites cellules non clivées.

-Les artéfacts peuvent donner un aspect 'rétréci' aux cellules lymphomateuses, ce qui est la plus grosse source d'erreur d'interprétation; ces artéfacts peuvent être dus au moins à trois mécanismes:

- une mauvaise découpe, un défaut de fixation
- un bain d'eau trop chaude
- un bloc trop épais, avec le centre qui se fixe mal.

-Généralement, les cellules lymphomateuses proches de la surface de l'ovaire sont mieux préservées, probablement du à leur contact rapide avec le formol.

La fixation rapide de tissu finement coupé (2-3 mm) devrait résoudre ce problème.

b).Le dysgerminome:

-C'est le second diagnostique différentiel.

-C'est une tumeur rarement bilatérale (10 %).

-Il s'agit de masses fermes et charnues à surface lisse ou bosselée, lobulées à la coupe; la coloration peut être blanchâtre, rosée ou grisâtre[16].

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

La principale similitude entre ces deux tumeurs est le gros nucléole central présent dans les cellules néoplasiques. L'examen microscopique du lymphome diffus à larges cellules immunoblastiques 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.

-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.

Actuellement, l'utilisation des techniques d'immunohistochimie évite les erreurs diagnostiques possibles lors de l'examen cytologique seul (ce qui était fréquent auparavant).

## E. TRAITEMENT ET PRONOSTIC DES LYMPHOMES

### OVARIENS:

#### 1. Indications des traitements:

##### a). la chirurgie:

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

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

Elle permet aussi de 'stratifier' la pathologie tumorale.

Elle a un rôle curatif ; le geste chirurgical réalisé est celui d'une annexectomie le plus souvent bilatérale, accompagnée d'une hystérectomie; le temps chirurgical permet une exploration minutieuse et méthodique de la cavité abdominale et autorise certains gestes opératoires: En cas de localisation secondaire, une omentectomie, une résection intestinale etc.... peuvent être réalisées.

On reconnaît l'inconvénient d'une chirurgie large intra abdominale: en effet elle retarde l'instauration de thérapeutique complémentaire telle que la chimiothérapie. [30]

On relève dans la littérature des cas de longue survie sans rechute, pour des lymphomes primitifs ovariens (stade I) traités par chirurgie seulement. [95;107]

Enfin, elle peut avoir un rôle palliatif: lever d'une compression intestinale, urinaire, nerveuse, 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 [126].

## b). Radiothérapie et chimiothérapie:

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

La littérature révèle quelques cas de survie à long terme par traitement chirurgical et radiothérapie. [74; 94; 102; 118]

Actuellement, le traitement des formes localisées relève un traitement par chirurgie et chimiothérapie avec choix des protocoles en fonction de l'index pronostique international.

Le traitement des lymphomes ovariens disséminés correspond au traitement des lymphomes en général.

## 2. Pronostic:

(Dans les séries rétrospectives)

-Dans l'étude de Woodruff et coll.[118], 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 17)

-Dans l'étude de Chorlton et coll.[31], 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 17)

.Si on compare l'étude de Peters (1968) rapportée par Iaffaioli [68] et celle de Chorlton, on note une différence en terme de survie en ce qui concerne les stades I:

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

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.

-Pour Rotmensch et coll.[102] 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 17 )

-Dans l'étude d'Osborne et coll.[94]:

-la survie générale est de 35 % à 5 ans, de 25 % à 10-15 ans

-la survie des stades FIGO IA est de 62 % à 2-5 ans

-la survie des lymphomes de faible agressivité est de 75 % à 2 ans

-la survie sans signe de rechute du lymphome à 5 ans est de 16 % et correspond à 7 cas sur 42 (cf tableau 17 ).

-L'analyse de 34 cas par Fox et coll.[54] 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 traité 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 de Ann Arbor).

-Dans l'étude de Monterroso et coll.[89] (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 17).

*Tableau 17 : Résumé des cas de survie à 5 ans ou plus sans signe de récurrence:*

<u>References</u>	<u>.Age</u> <u>.Type du</u> <u>lymphome</u>	<u>.Localisation</u> <u>.Stade</u>	<u>.Traitement</u>	<u>.Survie sans</u> <u>signes de récurrence.</u>
<b>Woodruff 1963</b>	.15 ans .L.M.lymphocytaire (classification de Rappaport)	Ovaire droit Intestin puis ovaire gauche	1)Annexectomie droite et résection intestinale 2)un an plus tard: hystérectomie et annexectomie gauche 3)Radiothérapie	Survie à 16 ans
	.62 ans .L.M.lymphocytaire (classification de Rappaport)	Ovaire droit Utérus	.Chirurgie .Radiothérapie	DC à 6 ans <u>sans</u> <u>récurrence clinique du lymphome.</u> (pathologie intercurrente: diabète) Pas d'autopsie réalisée.
<b>Chorlton 1974</b>	.32 ans .L.lymphocytaire bien différencié, nodulaire	Stade Ia FIGO (tumeur = 2 cm)	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie .Radiothérapie	Survie à 17 ans
<b>Rotmensch 1982</b>	.10 ans .L. de Burkitt	Ovaire gauche	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie (8 ans plus tard)	Survie à 19 ans
	.31 ans .L.nodulaire mixte	Ovaire droit (tumeur: 6 cm)	.Annexectomie droite	Survie à 32 ans
	.43 ans .L.nodulaire mixte	Ovaire droit (tumeur: 6 cm)	.Annexectomie droite et hystérectomie	Survie à 8 ans
	.16 ans .L.lymphocytaire	Ovaire droit (tumeur: 7 cm) puis ovaire gauche	1)Annexectomie droite et radiothérapie 2)un an plus tard: Hystérectomie et annexectomie gauche.	Survie à 17 ans.
<b>Osborne 1983</b>	.11 ans .L.de Burkitt	Ovaires droit et gauche (9 et 6 cm) Utérus Abdomen Mésentère  Stade IV FIGO  Localisations pulmonaires (2 ans plus tard)	1)Annexectomie bilatérale .Hystérectomie .Chimiothérapie (cylophosphamide, méthotrexate, prednisone et vincristine) 2)Chimiothérapie intensive lors de la récurrence	Survie à 7 ans et 8 mois (avec récurrence à 2 ans)
	.14 ans .L.de Burkitt	Ovaires droit et gauche (20 et 15 cm) Appendice Stade III FIGO	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie .Radiothérapie .Chimiothérapie	Survie à 5 ans et 5 mois

	.30 ans .Découverte accidentelle lors d'une grossesse L.de Burkitt	Ovaires droit et gauche (20 et 11 cms) Mésentère Stade III FIGO	.Annexectomie bilatérale .Omentectomie .Chimiothérapie (VCP)	Survie à 9 ans et 2 mois
	.2 ans  .L.M.diffus à larges cellules	Ovaire droit (15 cm) Stade Ia	.Annexectomie droite, biopsie ovaire gauche .Appendicectomie	Survie à 5 ans et 7 mois
	.34 ans  .L.M.diffus à grandes cellules	Ovaire droit (19 cm) Stade Ia	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie	Survie à 10 ans et 3 mois
	.53 ans  .L.M.diffus à grandes cellules	Ovaire droit et gauche (18 et 22 cm) Stade III	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie .Radiothérapie	Survie à 8 ans et 8 mois
	.32 ans  .L.M.de faible malignité (folliculaire, nodulaire)	Ovaire droit (6 cm) Stade Ia	.Annexectomie droite .Radiothérapie	Survie à 14 ans et 5 mois (avec récurrence ganglionnaire à 1, 2, 6 ans)
<b>FOX 1988</b>	NP	NP	NP	NP
<b>MONTERROSO 1993</b>	.16 ans  .L.M.diffus à larges cellules	Ovaire gauche (8 cm)  Stade IE Ann Arbor	.Annexectomie droite .Chimiothérapie (MOPP-ABVD) .Radiothérapie	Survie à 8 ans et 9 mois
	.30 ans  .L.M.à petites cellules non clivées Burkitt- like	Ovaires droit et gauche (11 et 20 cm) Mésentère	.Annexectomie bilatérale .Résection nodule mésentère .Chimiothérapie (CVP)	Survie à 12 ans
	.14 ans  .L.M.diffus à larges cellules	Ovaire droit (12 cm) Ganglions sus et sous diaphragmatiques Stade IV	.Annexectomie droite .Chimiothérapie (ProMACE- CytaBOM)	Survie à 6 ans (avec rechute à 9 mois)
	.2 ans  .L.M.à petites cellules non clivées Burkitt- like	Ovaires droit et gauche (8 et 6 cm) Intestin Stade IV Ann Arbor	.Annexectomie bilatérale .Hystérectomie .Résection intestinale .Radiothérapie .Chimiothérapie (cyclophosphamide, vincristine, méthotrexate)	Survie à 16 ans et 5 mois
	.61 ans  .L.M.folliculaire et diffus à petites cellules clivées	Ovaires droit et gauche (3 et 4 cm) Ganglions pelviens Plèvre Stade IV Ann Arbor	.Annexectomie bilatérale .Radiothérapie .Chimiothérapie (CVP)	Survie à 9 ans (avec rechute à 2 ans)

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

Abréviations: -NP: non publié  
-L.M.:Lymphome Malin  
-DC: décès

-Avant les années 1980, on constate que la survie globale des lymphomes ovariens est faible, qui plus est la survie à 5 ans sans signe de récurrence. Les meilleurs chances de survie concernaient les patientes porteuses d'un lymphome de faible malignité et/ou ayant dans la classification de FIGO ou Ann Arbor un 'bon' stade (stades Ia ou IE) et bénéficiant d'un traitement adéquat.

-Avec le développement de nouvelles thérapeutiques, ces notions ne sont plus les seules d'actualité; en effet, Monterroso et coll. (1993) [89] rapportent des cas de longues survies sans récurrence pour des lymphomes d'histologie agressive (L.M.à larges cellules, L.de Burkitt) à des stades IV dans la classification de Ann Arbor.

Ces nouveaux traitements, adaptés à chaque cas, permettent d'obtenir de meilleurs taux de survie.

**-Comme pour les lymphomes en général, le pronostic d'un lymphome ovarien est fonction du type histologique et de l'index pronostique international. (cf page 34 )**

## F. CAS PARTICULIERS DE LYMPHOMES OVARIENS:

### \*\* Observations relevées dans la littérature de 1983-1994:

-La revue de la littérature sur les lymphomes ovariens avant 1982 est exposée dans la thèse du Dr Brisorgueil [22]

Il retrouve de 1950 à 1982, 67 cas de lymphomes à localisation primitive ovarienne (soit une moyenne de deux par an).

-De 1983 à 1994, la revue de la littérature retrouve 139 cas de lymphomes ovariens primitifs ou secondaires.

-Les tableaux suivants (tableaux 18 à 25) résument trois études précédemment étudiées (Osborne 1983, Fox 1988, Monterroso 1993), et 24 autres observations.

-Les différents cas publiés sont résumés sous la forme d'un tableau regroupant les points principaux suivants: auteurs, année de parution, nombre de cas décrits, âge, antécédents, circonstances de découverte, localisation de la maladie au moment du diagnostic, histologie, traitement, évolution.

#### Abréviations retrouvées dans les tableaux:

NP = non publié

Chir = Chirurgie

Chimiot = Chimiothérapie

Radiot = Radiothérapie

Dleur = Douleur

Abdo = Abdominal

Grds = Grands

Pts = Petits

Tbles = Troubles

Mbres = Membres

L = Lymphome

Gg = Ganglion

Sd = Syndrome

Drt = droit

Pdt = pendant

<u>-Auteur</u> <u>-Année de</u> <u>parution</u> <u>-nombre de cas</u> <u>-référence</u>	<u>-Age</u> <u>-Antécédents</u>	<u>-Circonstances de</u> <u>découverte</u>	<u>-Localisation</u> <u>et/ou stade</u> <u>et/ou bilan</u> <u>d'extension</u>	<u>-Anatomo-pathologie</u>	<u>-Traitement</u>	<u>-Evolution</u>
<u>OSBORNE</u> 1983 42 cas Ref [94]	Age moyen: 34 ans	.Dleur abdo + masse abdo = 76 % .Découverte accidentelle =: 14 % .Sd systémique (fièvre, sueurs, amaigrissement) : 12 % .Ascite : 2 % .Tbles du cycles : 5 % .Dleur ou oedème des mbres inférieurs : 2 % .Saignements post ménopausiques : 2 % .Lors d'une grossesse : 2 % .Trombophlébite : 2 % .Obstruction rénale = 2 % .Occlusion intestinale = 2 % .Prolapsus = 2 %	Stade FIGO: stade Ia = 19 % stade Ib = 17 % stade II = 12% stade III = 45 % stade IV = 7%	.Folliculaires : 14% .Diffus à gdes cellulules : 24 % .L.immunoblastique : 31 % .Ptes cellulules non clivées (Burkitt; Burkitt-like) : 26% .Leucémie aigue : 5 %	.Chir seule : 43 % .Chir + Radiott : 12 % .Chir + Chimioitt : 16 % .Chir + Radiott + Chimioitt : 24 % .Aucun tt = 1 cas	.62 % de décès .35 % à 5 ans. .25 % de survie à 10-15 ans:

Tableau 18

<p><u>BARZILAY</u> (1984) 1 cas</p> <p>Ref [10]</p>	<p>16 ans</p>	<p>.Dleur abdo basse drte puis nouvelle dleur après appendicectomie</p>	<p>.Ovaires .Ggs para aortiques .Hémopéritoine</p> <p>Bilan d'extension = normal</p>	<p>.L lymphoblastique</p>	<p>1. Appendicectomie puis 4 mois plus tard: 2. Annexectomie bilatérale, puis 3. Radiott: sur abdomen: 3400 rads sur 5 semaines + sur pelvis: 2000 rads sur 2 semaines 4. Chimiot: cyclophosphamide +vincristine +prednisone sur 5 mois puis cyclophosphamide et prednisone sur 8 mois.</p>	<p>Survie à 9 ans sans récidive.</p>
<p>GORDON (1984) 1 cas</p> <p>Ref [60]</p>	<p>50 ans</p>	<p>.Insuffisance rénale .Anémie .Amaigrissement .Douleur et engourdissement des membres inférieurs</p>	<p>.Ovaires .Utérus</p>	<p>L peu différencié + histiocytes</p>	<p>1. Chir = hystérectomie + annexectomie bilatérale. 2. Chimiot: -cyclophosphamide -doxorubine -vincristine -prednisone 3. Héparine pour thrombose sus-claviculaire gauche et jugulaire. 4. Diurétiques pour ttt d'un épanchement pleural droit.</p>	<p>Décès généralisation de la maladie. Pas d'autopsie.</p>

Tableau 19:

<u>PIURA</u> (1986) 1 cas Ref [101]	16 ans	Douleur de la fosse iliaque droite puis douleur persistante 4 mois plus tard après appendicectomie.	Ovaires Bilan d'extension: normal	L. type lymphoblastique.	1. Appendicectomie 4 mois plus tard; 2. Annexectomie bilatérale 3. Radiott abdominale 4. Chimioitt: vincristine 1,5 mg. + cyclophosphamide 700 mg IV. + prednisonne 20 mg. pdt 4 mois puis cyclophosphamide et prednisonne pdt un an.	Survie à 10 ans sans récédive
<u>WEEKES</u> (1986) 1 cas Ref [117]	15 ans	.Fièvre .Distention abdo .Faiblesse et engourdissement de la jambe droite .Douleur épigastrique .Difficulté de remplissage de la vessie	.Ovaires .Utérus .Appendice Stade IV (Ann Arbor)	L. de Burkitt	1. Chir: hystérectomie, annexectomie bilatérale, appendicectomie. 2. Irradiation spinale 3. Chimioitt: cyclophosphamide méthotrexate.	NP
<u>CAMUS</u> (1987) 1 cas Ref [29]	43 ans Dleurs lombaires depuis début 1986	.Fin novembre: douleur simulant une crise de colique néphrétique droite .Fin avril: tumeur sous maxillaire gauche	.Ovaire droit adhérent au caecum et à la dernière anse grêle; .ADP iliaques et latéro aortiques	Carcinome très peu différencié Stade III Relecture: LNH diffus à gdes cellules Stade IV	1. Laparotomie: du fait des adhérences, réalisation d'une simple biopsie 2. Chimioitt: cyclophosphamide + cisplatine + adriamycine + fluorouracile réalisation de 5 cures. 3. Cervicotomie exploratrice 4. Chimioitt: prednisonne + vincristine + épirubicine + cyclophosphamide + méthotrexate IV et intra-rachidien (préventif)	Décès 1 an après les premiers symptômes. Dissémination de la maladie (localisations viscérales multiples)

Tableau 20:

Tableau 21

<u>CHILDS</u> (1988) 1 cas  Ref [30]	19 ans	.Douleur abdo depuis 2 semaines .Nausées et vomissements	.Ovaires .Appendice .ADP	L. de Burkitt	1. Chir: annexectomie appendicectomie omentectomie 2. Chimiotit: COMP cyclophosphamide vincristine méthotrexate prednisonne 3. Rehydratation, diurèse forcée, Zyloric (ttt d'un sd de lyse tumoral)	Décès 52 jours après la chirurgie, avec envahissement de la moelle et du sang.
<u>FOX</u> (1988) 34 cas  Ref [54]	Age moyen: 36 ans	.Dleur abdo et masse abdo = 79 % .Ascite = 23 % .Sd systémique = 15 % .Tbles du cycles = 14,5 % .Lors d'une grossesse = 3 %	Stade Ann Arbor: stade IE = 7 % stade IIE = 10 % stade III = 0 % stade IV = 17 %  Stade FIGO: stade I et II = 29,5 % stade III = 32 % stade IV = 38 %	.Folliculaires = 35 % .Diffus à grdes cellules = 6 % .L lymphoblastique = 17,5 % .L à ptes cellules (Burkitt, type Burkitt) = 20 %	Chir seule = 17 % Chir + radiotit = 15 % Chir + chimiotit = 29 % Chir + chimiotit + radiotit = 26 % Chimio seule = 6 % Aucun ttt = 6 %	Décès = 56 %  Survie = 44 % dont 15 % à 5 ans.
<u>LINDEN</u> (1988) 3 cas  Ref [84]	I° 24 ans Geste: 0 pare: 0  II° 63 ans geste: 3 pare: 2 avortement: 1	.Douleur abdo .Amaigrissement  .Dyspnée .Epanchement pleural gauche	.Ovaire droit  Stade Ann Arbor: IE Stade FIGO: IIIc  .Ovaire gauche  Stade Ann Arbor: IE Stade FIGO: IIIE	L malin de haut grade à petites cellules non clivées  L de grade intermédiaire, diffus avec petites cellules et larges cellules non clivées avec histiocytes et sclérose	1. Annexectomie droite, biopsies annexe gauche et exérèse d'ADP. 2. Chimiotit.  1. Chir: annexectomie bilatérale et exérèse ADP 2. Chimiotit.	NP  NP

	III <sup>e</sup> 31 ans Geste: 3 Pare: 3	.Flush facial .Acouphènes	Thymus puis localisations secondaires ovariennes Stade Ann-Arbor: IV	L T large cellules du thymus L de haut grade à larges cellules immunoblastiques	1. Biopsies médiastinales 2. Radiott 3 Chimiotitt. 4. 9 mois plus tard: hystérectomie, annexectomie bilatérale, curage gg. 5. Chimiotitt 6. Autogreffe de moelle.	Décès après greffe de moelle (immunodépression et septicémie)
<u>YAMANE</u> (1989) 1 cas  Ref [119]	53 ans	.Dleur Abdominale .Métrorragies	.Ovaire gauche .Mésentère	LMNH à petites cellules clivées diffuses	1. Chir: hystérectomie, annexectomie bilatérale, omentectomie 2. Chimiothérapie: vincristine cyclophosphamide adriamycine prednisone réalisation de 6 scéances 3. Rechute: nouvelle chimiothérapie: vinblastine cyclophosphamide adriamycine prednisone réalisation de 4 scéances.	Décès 6 mois après les premiers signes.  Autopsie: invasion multiviscérale du lymphome.
<u>JIANG</u> (1990) 5 cas  (Article chinois renseignements extraits d'un résumé anglo-saxon)			.Ovaires	.L B: -cellules ptites clivées: 1 cas -cellules ptites non clivées: 2 cas -mixte: 2 cas	1. Chirurgie 2. Chimiotitt 3. Radiott pour 2 cas.	.1 décès 15 mois après la chir. .Survie: 4 cas (80%) dont 2 (40%) plus de 3 ans.

	I° 40 ans		Ovaires	L. Immunoblastique diffus	1. Chirurgie: hystérectomie, annexectomie bilatérale omentectomie partielle 2. Chimiothérapie MACOP-B	Survie à 12 semaines sans signe de récurrence
<u>LAFFAIOLI</u> (1990) 2 cas Ref [68]	I° 37 ans  Dleur basse abdominale droite	Dleur basse abdominale droite	.Ovaires .Utérus .Epiploon .Péritoine pariétal .Colon droit .Grêle .ADP iliaques	L. diffus peu différencié lymphocytaire.	1. Chirurgie: hystérectomie annexectomie bilatérale omentectomie partielle 2. Chimiothérapie: cytarabine vincristine chlorambucil réalisation de 6 séances 3. 8 mois plus tard: nouvelle chimiothérapie: cyclophosphamide adriamycine vincristine prednisone	Récidive 8 mois après la première chimiothérapie: envahissement du foie.  Devenir NP.
<u>MANZONI</u> (1990) 1 cas Ref [87]	35 ans Parité: 3  Dleurs dorso-lombaires depuis plus de 6 semaines	Sd de sub-occlusion Altération de l'état général	.Ovaires .Gg. mésentériques .Foie  Stade IV	.LMNH immunoblastique à grandes cellules, diffus.	1. Chirurgie: annexectomie bilatérale hystérectomie 2. Chimiothérapie: M-BACOP 4 cures 3. Héparinotomie (phlébite gauche) 3. Radiotomie (base du crâne et cérébrale) (à 5 mois)	Décès à 7 mois (troubles de ventilation, méningite carcinomateuse)

Tableau 23:

<u>BOYLE</u> (1991) 1 cas Ref [20]	43 ans	Ménorragies .Anémie à 8,2 g/dl	Ovaire droit .bilan d'extension normal	LMNH folliculaire	1. Chirurgie: hystérectomie annexectomie bilatérale omentectomie ablation gg pelviens et paraaortiques palpables 2. Chimioth: cyclophosphamide vincristine prednisone réalisation de 6 cycles	Survie à 2 ans
<u>MITTAL</u> (1992) 1 cas Ref [88]	31 ans	.Aménorrhée depuis 2 ans .Masse abdominale	Ovaire droit	LMNH de bas grade de malignité de type folliculaire B.	1. Chirurgie: annexectomie droite omentectomie 2. Chimioth: adriamycine, vincristine, cytoxan, prednisone	Survie à 5 mois sans signe de récurrence.
<u>LAS HERAS</u> (1992) 1 cas Ref [79]	54 ans	.Dleur abdominale .Distension abdominale	.Ovaire gauche .Utérus .Méésentère	LMNH diffus de malignité intermédiaire (centroblastique)	1. Chirurgie: annexectomie, hystérectomie 2. Chimioth: MACOP-B 3. second look chirurgical	Survie à un an
<u>KAZADI</u> (1993) 1 cas Ref [72]	41 ans multipare	.Hypoménorrhée .Distension hypogastrique .Oedème des membres inférieurs	.Ovaire gauche	LMNH de haut grade de malignité	1. Chirurgie: annexectomie bilatérale, hystérectomie, omentectomie 2. Polychimioth: M-BACOD / ICAVP (5 cycles) 3. Radiotth de l'hémi-abdomen inférieur (dose totale de 4500 cGy)	Survie à 4 ans sans signe de récurrence

Tableau 24:

<u>IMAIZUMI</u> (1993) 1 cas  Ref [69]	44 ans  Utérus fibromateux	.Dleur abdominale de faible intensité	.Ovaire gauche .Uterère gauche .Utérus  stade IV Ann.Arbor	LMNH B diffus mixte (pites et grandes cellules)	1. Chirurgie: annexectomie bilatérale, hystérectomie, omentectomie 2.Chimioitt: cyclophosphamide adriamycine vincristine prednisone Réalisation de 6 scéances	<u>Survie à 12 mois.</u>
<u>MONTEROSO</u> (1993) 39 cas  Ref [89]	Age moyen: 33 ans	.Dleur abdo et/ou masse abdo et /ou distention abdo = 77 % .Découverte accidentelle = 13 % .Sd systémique = 10 % .Oedème des membres inférieurs = 10 % .Découverte lors d'une grossesse = 7 % .Tbles du cycle = 2,5 % .Ascite = 5 % .Epanchement pleural = 2,5 %	Stade Ann Arbor: stade IE: 4 % stade IIE:4 % stade III: 0 % stade IV: 25 %	.Folliculaires:7,5 % .Diffus à gdes cellules: 30,5 % .L.immunoblastique: 5 % .L à pites cellules non clivées (Burkitt, type Burkitt): 53 %	Chirurgie seule : 10 % Chir+ chimioitt : 61,5 % Chir+ Chimioitt+ radiott : 20,5 % Chimio seule : 2,5 % Tt inconnu : 5 %	Décès = 53 %
<u>SKODRAS</u> (1994) 1 cas Ref [107]	Age :31 ans	.Douleur abdominale .Ménorragies	Stade IE	LMNH diffus à larges cellules (1,5cm) + Adénocarcinome séreux (6 cm)	.Chirurgie: hystérectomie, annexectomie bilatérale omentectomie .Chimioitt 5 mois plus tard	Survie à 5 mois sans signe de récidiive

Tableau 25:



# DISCUSSION

## A. DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION:

Notre patiente présente sur le plan clinique, anatomopathologique, les signes et caractères les plus fréquemment rencontrés dans les lymphomes ovariens (L.O.)

\*Les premiers signes cliniques présentés par madame D..sont:

- une douleur abdominale (signe clinique retrouvé dans 48 % des cas de L.O.)
- une hypoménorrhée (troubles du cycle menstruel dans 11 % des cas de L.O.).

Trois semaines après le début de la symptomatologie, apparaît un syndrome systémique avec fièvre, sueurs (retrouvé dans 11 % des cas de L.O.).

\*Au moment du diagnostic, son stade d'extension est:

- un stade IV selon Ann Arbor (60 % des L.O. découverts à ce stade)
- ou stade III selon FIGO (34 % des cas).

\*Le diagnostic anatomo-pathologique est celui de LMNH d'histologie agressive. Les défauts de fixation et l'absence de matériel congelé ne permettent pas de trancher entre un lymphome Burkitt-like ou un lymphome centroblastique.

Les LMNH d'histologie agressive sont le type histologique le plus fréquemment rencontré (plus de 50 % des cas) dont plus de 30 % de cas de L.M. à petites cellules non clivées (Burkitt, Burkitt-like).

Dans l'observation, on note:

- la rapidité d'évolution de la tumeur, classique dans les Burkitt (ovaire gauche tumoral de 6,5 cm de diamètre alors qu'il était normal trois semaines plus tôt).
- les limites de l'anatomo-pathologie dans l'interprétation des résultats quand les prélèvements sont défectueux (artéfacts d'écrasements cellulaires lors des biopsies) ou bien lorsque les techniques de fixation sont défectueuses.

\*Pronostic:

Il était défavorable avec une histologie agressive et à posteriori un index pronostique international classant la patiente dans le groupe au risque

intermédiaire à élevé (fonction de l'âge, du taux de LDH, du nombre de sites extra-ganglionnaires envahis, du stade anatomo-clinique, et du 'performance status')

\*Evolution:

Après un traitement associant chirurgie et polychimiothérapie (Endoxan, Farmorubicine, Oncovin, Solupred: 8 cures dont les trois premières à une semaine d'intervalle et les autres à 21 jours d'intervalle), la patiente n'a pas présenté de récurrence de son lymphome, cinq ans après sa découverte. Ses chances de guérison définitive sont très élevées compte tenu du type histologique et du recul actuel.

\*La localisation ovarienne était-elle initialement primitive ?:

Au moment du diagnostic, la maladie est un stade IV selon Ann Arbor avec des tumeurs ovariennes bilatérales et extensions de contiguïté intestinales utérines et péritonéales.

Trois semaines auparavant, une coelioscopie montrait une tumeur ovarienne droite et quelques petites localisations péritonéales; la localisation tumorale majeure concernait essentiellement l'ovaire droit; aucune adénopathie péroopératoire (mésentériques entre-autre) n'était signalée (pas de syndrome ganglionnaire clinique)

## B. DISCUSSION DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES:

### 1. Augmentation de la fréquence des lymphomes ovariens:

[43]

-Elle est secondaire à l'augmentation des lymphomes en général.

-En 1991, plus de 37 000 cas de LMNH ont été diagnostiqués aux USA et plus de 19 000 décès sont attribués à ce cancer.

-L'incidence des LMNH augmentent depuis plusieurs années, ainsi que le taux de mortalité.  
-Depuis les années 1970, les LMNH ont augmenté de 50 % [61]; l'incidence croît à peu près de 4 %/an chez les hommes et de 3 %/an chez les femmes (cf schéma 2 , page 100)  
Mise à part le mélanome malin et le cancer du poumon, l'augmentation de l'incidence des LMNH chez la femme, est supérieure à celle de toutes les autres néoplasies.

-Le schéma 3 (cf page 100) nous montre les résultats d'une étude réalisé par l'Institut National du Cancer (NCI) concernant l'évolution de l'incidence et du taux de mortalité des LMNH entre 1945 et 1988, dans quatre états des USA (Atlanta, Détroit, San Francisco-Oakland et le Connecticut).

De 1940 à 1980, l'incidence a augmenté de 150 % chez les individus (hommes et femmes) de race blanche. Pendant ce temps-là, le taux de mortalité augmentait de 85 à 100 % avec un plateau de 1960 à 1970. Les courbes sont parallèles avec des taux supérieurs pour les hommes par rapport aux femmes, et pour la race blanche.

-L'augmentation de la mortalité concerne essentiellement les tranches d'âge supérieures à 55 ans; depuis les années 1960-1970, on constate une diminution de la mortalité chez les jeunes (moins de 20 ans).

-Les différences entre milieu rural et urbain et selon le milieu socio-économique diminuent; en effet, entre 1950-1969, la mortalité chez les populations urbaines était plus élevée d'environ 40 % par rapport aux populations rurales. En 1980, la différence n'était plus que de 15-25 %.

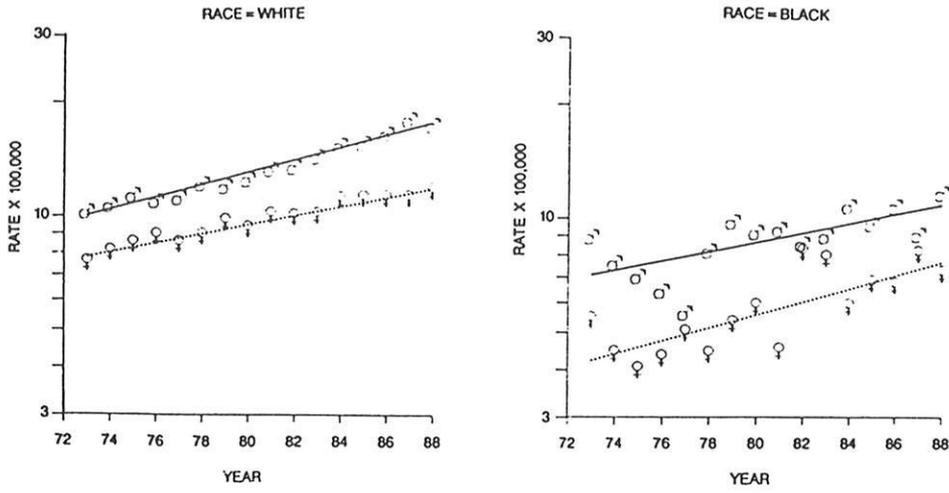


schéma 2 . Annual race- and sex-specific age-adjusted (1970 United States standard) non-Hodgkin's lymphoma incidence rates in the nine SEER areas, 1973-1988, and fitted regression lines. (Data not available for Atlanta 1973-1974 or Seattle 1975). *Symbols*, observed age-adjusted rates; *lines*, fitted values.

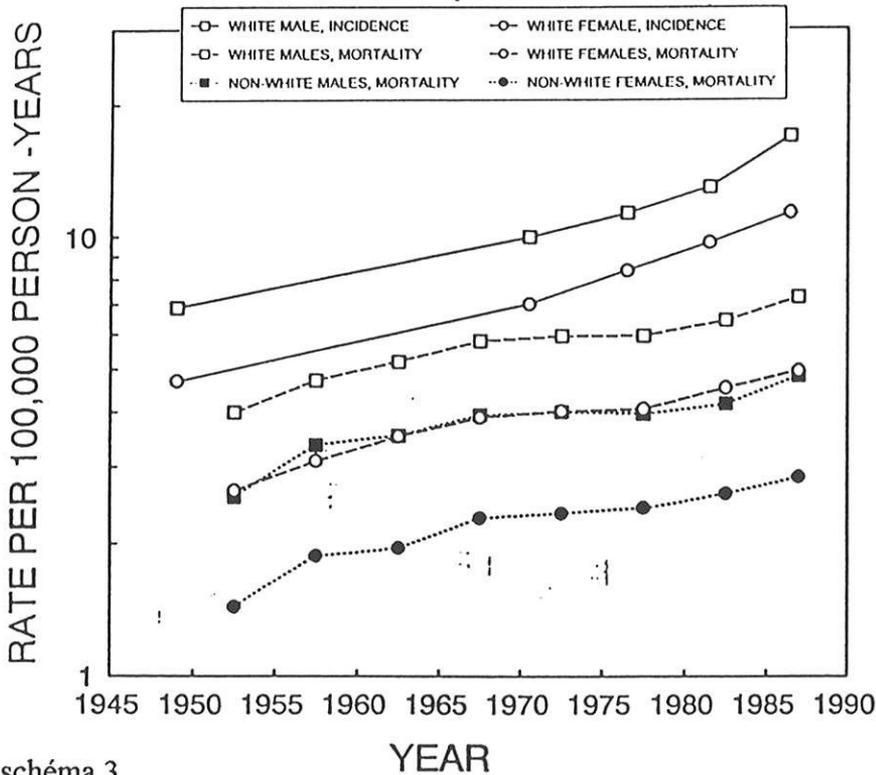


schéma 3

Trends in age-adjusted (1970 United States standard) non-Hodgkin's lymphoma incidence rates in four United States geographic areas (Atlanta, Connecticut, Detroit, San Francisco-Oakland), 1947-1950 to 1985-1988, and mortality rates in the total United States, 1950-1954 to 1985-1988, by race and sex.

-L'augmentation du taux des LMNH est plus importante dans les formes extra-ganglionnaires que dans les formes ganglionnaires (cf tableau 26 )

	Pourcentage d'augmentation par an
<u>Hommes -Race blanche</u>	
LMNH ganglionnaire	2,5
LMNH extra-ganglionnaire	3,7
<u>Femmes -Race blanche</u>	
LMNH ganglionnaire	1,7
LMNH extra-ganglionnaire	3,0
<u>Hommes -Race noire</u>	
LMNH ganglionnaire	2,2
LMNH extra-ganglionnaire	5,0
<u>Femmes -Race noire</u>	
LMNH ganglionnaire	2,2
LMNH extra-ganglionnaire	6,9

*Tableau 26: Pourcentage d'augmentation par an des LMNH ganglionnaires ou extra-ganglionnaires selon le sexe et la race.*

-Les sites extra-ganglionnaires les plus fréquemment atteints sont l'estomac et le cerveau. Cependant la plus grande augmentation concerne le système nerveux central avec une augmentation de 50 % de 1979 à 1983, de 100 % de 1984 à 1988 par rapport à la période 1974-1978.

-Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le L.M. diffus, à larges cellules [61], représentant environ 30 % des LMNH, avec environ une augmentation de 5 %/an durant les années 1980. Proportionnellement, l'augmentation la plus importante du taux d'incidence concerne les L.M. à histologie agressive (18 %/an pour les L.M. immunoblastiques)

-Au total, l'augmentation du taux des LMNH est internationale [43], concerne tous les âges (sauf les plus jeunes), toutes les races, les deux sexes, avec cependant des différences entre les races et les sexes. Elle touche plus les formes extra-ganglionnaires (en particulier le cerveau), et les tumeurs à histologie agressive.

Plusieurs raisons pourraient expliquer cette augmentation du taux des LMNH:

\*Le développement des techniques diagnostiques, de l'immunohistochimie [8]

\*L'épidémie du SIDA [14; 61]

\*Facteurs environnementaux:

-Zahm et Blair [120] rapportent que l'augmentation de l'utilisation des pesticides, en particulier des herbicides à base d'acide phénoxyacétique (surtout l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) pourrait contribuer à l'augmentation du taux des LMNH. Cette augmentation a été retrouvée aussi chez des chiens dont les maîtres utilisent ce produit ou autres pesticides pour gazon. Par contre, il existe peu de données sur d'autres pesticides mais certains tels que les herbicides à base de triazine, les insecticides à base d'organophosphate, les fongicides, seraient aussi incriminés. L'exposition aux pesticides n'est plus limitée aux populations d'agriculteurs mais peut toucher toutes personnes les utilisant (entretien de gazon, des terrains de golf...).

\*Les colorants pour les cheveux sont largement utilisés et sont connus pour contenir des composants qui sont chez l'animal, carcinogènes. Plusieurs études ont montré une fréquence accrue des LMNH chez les utilisateurs de couleurs (en particulier, les colorations noires) [121]

\*Facteurs nutritionnels: des études expérimentales chez des rats semblent montrer qu'une alimentation riche en acides gras polyinsaturés a un effet immunosuppresseur.

Ces facteurs diététiques pourraient expliquer en partie la différence d'incidence des LMNH selon les races [39].

## 2. Comparaison de la fréquence des lymphomes ovariens avec d'autres atteintes extra-ganglionnaires:

En 1972, l'analyse par Freemann et coll.[55] de 1467 localisations extra-ganglionnaire isolées (parmi 12 447 cas de LMNH) retrouve entre-autres, 36 % (538 cas) de localisations au niveau de l'appareil digestif, 2,2 % (33 cas) de localisations mammaires, 1,5 % (23 cas) de localisations testiculaires, et 0,13 % (2 cas) de localisations ovariennes.

\*L'appareil digestif est la première localisation des LMNH; le tube digestif est un organe riche en tissu lymphoïde dénommé MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

Les facteurs favorisant le développement d'un LMNH digestif sont nombreux: maladie coeliaque, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, hyperplasie folliculaire du grêle, syndrome de Wiskott-Aldrich, l'origine ethnique (bassin méditerranéen) et des conditions économiques défavorables (diarrhées infectieuses répétées, infections parasitaires) [23].

\*La localisation au niveau des seins est rare mais plus fréquente que celle au niveau des ovaires. Dans certaines observations de LMNH mammaires, la présence de tissu MALT a été retrouvée au niveau des seins.[33; 58; 70]

\*Les testicules sont dépourvus de tissu lymphoïde; le lymphome testiculaire [19; 45; 57; 115; 116] est rare mais sa fréquence est supérieure à celle des ovaires.

Sur 38 cas de lymphomes des gonades, Paladugu et coll. retrouvent 27 cas de lymphomes testiculaires (71 %) et 11 cas de lymphomes ovariens (29 %) [95].

Compte tenu de sa situation anatomique, le testicule est plus exposé à diverses agressions (micro-traumatismes, facteurs environnementaux.....)

Sa découverte clinique est plus précoce: les publications récentes retrouvent 75 % de formes localisées (stade IE ou IIE) et 25 % de formes étendues (stades IIIIE ou IV).

On notera la fréquence des localisations testiculaires lors des rechutes des leucémies lymphoblastiques aiguës [78]: Schaison et coll. rapportent le cas de 111 rechutes testiculaires et de 2 rechutes ovariennes sur 1500 leucémies aiguës lymphoblastiques des deux sexes [104. ] L'étude de Mahoney et coll.(de 1954 à 1967, au Texas Children's Hospital) [86] retrouvent 57 % (44 cas) d'atteintes testiculaires sur 77 cas de leucémie aiguës lymphoblastiques et 35 % de localisations ovariennes (28 cas sur 79)

\*La localisation cérébrale est elle aussi rare, mais on constate une augmentation récente de son incidence s'expliquant en partie par l'épidémie de l'infection VIH, le développement des techniques diagnostiques (biopsies stéréotaxiques...) [14; 40; 48].

### 3. Facteurs étiologiques de notre observation:

\*Au moment du diagnostic, madame D..est troisième geste, et seconde par et sous contraception orale (oestroprogestatifs) depuis 6 ans, interrompue 1 an pour grossesse. Pour les lymphomes ovariens, il n'y a pas précisé dans les observations suffisamment de données concernant la parité, la contraception orale ou autres antécédents gynécologiques pour que l'on puisse exploiter ces données.

Dans l'anamnèse de notre patiente on ne retrouve aucun déficit immunitaire constitutionnel ou acquis, aucune maladie dysimmunitaire. Rôle de facteurs environnementaux, nutritionnels...? Par contre, les antécédents de grossesse extra-utérine (droite) chez notre patiente ont-ils joué un rôle dans l'éclosion de ce lymphome ? (rôle de l'inflammation post opératoire ? stimulation antigénique ?)

## C. GENESE DES LYMPHOMES OVARIENS:

### 1.Présence de tissu lymphoïde au niveau de l'ovaire ?

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

Le lymphome est une prolifération clonale maligne de cellules issues du système lymphoïde dérivant des cellules embryonnaires ou des cellules primitives.

L'ovaire n'étant pas un organe lymphoïde, 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.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées:

- Des lymphocytes peuvent être formés à partir des cellules réticulaires périvasculaires primitives (d'après Bloom et Fawcett 1965 cité dans [38]), et être à l'origine d'un site primitif ovarien occasionnel.
  
- Selon Woodruff, le tissu lymphoïde peut être occasionnellement présent dans le hile ou la médulla de l'ovaire, et il considère possible, quoique rare, que l'ovaire soit le site primitif du lymphome [118].
  
- Pour Zeigerman [122], les termes de primitif et de secondaire doivent disparaître si on accepte qu'un lymphome peut se développer dans un tissu non lymphoïde par un mécanisme multicentrique; la lymphomatogénèse peut être multifocale atteignant le tractus génital et les aires lymphatiques sur un mode simultané ou successif [6;28; 37]
  
- Pour Durfee [47] et Oberling [92]: 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 d'infections pelviennes chroniques.
  
- Toutes ces hypothèses sont controversées par de nombreux auteurs [64; 53] pour qui il n'existe pas de tissu lymphoïde dans les ovaires, l'atteinte ovarienne ou génitale ne correspond qu'à une colonisation secondaire d'un lymphome ganglionnaire. Cette interprétation se conçoit aisément dans les cas de lymphomes, car on imagine fort bien, qu'à partir des aires ganglionnaires lymphatiques lombo-aortiques et pelviennes où elle a pris naissance, la prolifération lymphomateuse gagne le tractus génital interne par extension de proche en proche. Par contre, cette hypothèse est sujette à caution en présence d'un lymphome ovarien apparemment isolé; il faudrait admettre alors l'existence d'un lymphome latent, ayant suscité une localisation génitale par voie rétrograde. [28]
  
- On citera enfin, Monterroso (1993) [89] qui rapporte l'étude nécropsique d'ovaires de femmes décédées de néoplasies diverses (sein, rein...): les ovaires ne sont pas touchés par la néoplasie.

Dans 54 % des ovaires examinés, on retrouve des lymphocytes au niveau du hile ou de la médullaire entourant les vaisseaux sanguins ou entourant le corps jaune. Propos en accord avec ceux de Woodruff (1963) [118] et Skodras [107].

## 2. Lymphomes ovariens: primitifs ou secondaires ?

La question se pose pour ceux qui admettent la possibilité d'une localisation primitive ovarienne.

On rappelle tout d'abord, la rareté de l'affection: 0 à 3 % de lymphomes primitifs ovariens.

Mais cette fréquence peut être sous-estimée du fait de la difficulté du diagnostic clinique initial:

-la clinique des tumeurs ovariennes au stade initial, est pauvre. Les signes fonctionnels sont souvent discrets et dissociés, source de retard de diagnostic, si bien que, la plupart des patients sont classés d'emblée en stade III ou IV après staging par laparotomie ou par le bilan d'extension initial.

-En 1964, Oberling pense que le caractère primitif d'un lymphosarcome ne peut être affirmé qu'à l'autopsie lorsque celle-ci objective une localisation unique. [92;93]

-En 1976, Fox et Langley [53] proposent 3 critères pour le diagnostic d'un lymphome ovarien:

- au moment du diagnostic: le lymphome est cliniquement localisé au niveau de l'ovaire; on admet une extension aux ganglions locaux et aux structures directement adjacentes;
- il ne doit pas y avoir d'envahissement sanguin ou de la moelle;
- si une rechute survient avec localisations extra-ovariennes, elle doit se produire après plusieurs mois.

-En 1980, Paladugu [95] est plus strict; il considère les critères précédents comme insuffisants et pense qu'on peut parler de lymphome ovarien primitif que si l'on a une rémission de 60 mois (5 ans) après traitement chirurgical seulement. Il expose le cas de deux femmes, en bonne santé, 5 ans après seulement une annexectomie bilatérale pour un lymphome ovarien.

-D'autres, par contre, ont des critères plus larges:

-pour Weekes, l'envahissement ovarien entre presque toujours dans le cadre d'une maladie généralisée lymphomateuse; pour lui, seule une survie importante peut suggérer une atteinte ovarienne.[117]

.Cooper [38] considère un lymphome comme primitif, seulement quand le traitement de la maladie entraîne une guérison ou une longue rémission de plus de 2 ans.

-Dans la littérature, il y a des cas rapportés de lymphomes malins localisés à l'ovaire qui furent traités avec succès par la chirurgie seulement, sans récurrence avec une survie prolongée suggérant que ces lymphomes arrivent dans les ovaires.[89]. Cela rejoint la 'définition' de primitivité de Paladugu et coll; les cas sont peu nombreux:

-3 cas dans l'étude de Rotmentsch et coll. [102] (cf tableau 17 ,page 84) dont deux avec une histologie de faible malignité;

on retiendra surtout le troisième cas: lymphome ovarien d'histologie agressive (L.de Burkitt) traité par chirurgie seule et survie à 19 ans sans récurrence. Compte tenu de la rapidité d'évolution de cette tumeur, une telle survie sans rechute implique que le lymphome était bien et seulement localisé au niveau de l'ovaire.

-La même réflexion peut se faire pour deux autres cas relevés dans l'étude de Osborne et coll [94] concernant des survies prolongées pour deux lymphomes ovariens diffus à grandes cellules.

(cf tableau 17, page 84)

-Il n'est pas retrouvé de tels autres cas dans la littérature de 1983 à 1994; en effet, actuellement un lymphome ovarien localisé voit son traitement chirurgical complété par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie [69]; d'où la plus grande difficulté de discuter pour ces observations de la primitivité du lymphome ovarien; en effet, la chimiothérapie et/ou radiothérapie peuvent traiter des lésions occultes.

-En 1962, Collins et Piper [37] rapportent le cas d'une femme de 52 ans traitée par chirurgie (annexectomie et hystérectomie) et radiothérapie (sur les ganglions pelviens et paraaortiques) pour un lymphome ovarien bilatéral. Quatre ans plus tard, elle rechute sous forme d'un lymphome ganglionnaire: elle est traitée par chimiothérapie et est en bonne santé un an après ce nouveau traitement.

Deux questions peuvent se poser :

- un traitement initial par la chimiothérapie aurait -il empêché une récurrence ?
- l'atteinte ovarienne bilatérale isolée doit elle être considérée comme une maladie généralisée, un stade IV ?

Dans les lymphomes ovariens, la bilatéralité est fréquente (50 % des cas en moyenne) et entre 90 à 100 % des cas pour les lymphomes de Burkitt.

Cette bilatéralité est souvent asymétrique; cela permet de soulever deux hypothèses:

- suspicion d'une éclosion simultanée du lymphome dans les deux ovaires ,sous la même action oncogénique, quand l'atteinte est symétrique.
- atteinte du second ovaire dans le cadre d'une maladie disséminée, quand il y a asymétrie des masses tumorales.

Pour Monterroso et coll. [89] l'atteinte ovarienne bilatérale doit être apparenté à une maladie systémique envahissant secondairement les ovaires.

Piura, en 1986, s'interrogeait sur le problème de la bilatéralité des lymphomes ovariens: malgré la survie d'une patiente à 10 ans d'un lymphome ovarien bilatéral traité par chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie, il se demandait si c'était un cas de localisation primaire ou si l'ovaire avait été la manifestation initiale d'une maladie ganglionnaire occulte.[101]

De toutes ces considérations, on peut retenir que l'entité de lymphome primitif de l'ovaire existe mais, qu'il est préférable de le traiter comme un lymphome disséminé surtout si l'histologie est agressive.

# VII

## CONCLUSION

C'est à partir du cas de madame D... atteinte d'un lymphome ovarien d'histologie agressive avec extensions de contiguïté intestinales et péritonéales que nous avons étudié le profil des lymphomes ovariens.

La clinique du lymphome ovarien ne se distingue en rien des autres tumeurs ovariennes; il est donc primordial d'effectuer dès que possible un examen anatomo-pathologique. L'étude précise des aspects cytologiques et immunohistochimiques de la tumeur apportera la certitude du diagnostic.

Les LMNH des ovaires sont d'histologie agressive dans 60 % des cas, avec 30 % représentés par le sous-type Burkitt, Burkitt-like.

Les tumeurs sont bilatérales dans environ 50 % des cas, le plus souvent asymétriques. La bilatéralité atteint 90 % à 100 % dans les lymphomes de Burkitt.

Selon le type histologique et l'index pronostique international, le traitement du lymphome ovarien associe chirurgie et/ou polychimiothérapie et/ou radiothérapie.

Le LMNH primitif de l'ovaire existe mais est rare. La faible incidence de cette forme extranodale (0 à 3 %) s'explique par l'absence de tissu lymphoïde véritable au niveau de l'ovaire.

L'intérêt particulier porté aux LMNH au cours de ces dernières années s'explique par:

- l'augmentation de leur incidence (dans les pays ayant des registres du cancer) secondaire à la multiplication des agents agissant sur la réponse immunitaire: virus (pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH)), toxiques industriels ou autres;
- l'amélioration de nos connaissances sur leurs mécanismes de développement regroupés sous le terme de lymphomatogénèse;
- les réels progrès thérapeutiques observés notamment dans les formes pédiatriques et d'histologie agressive.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. ANDRIEN F., DUVIVIER A., BURY J., LEMAIRE M., THIRY A., BONIVIER J., FILLET G.  
Traitement des lymphomes non hogkiniens.  
Revue Médicale de Liège; 1987, volume 42, pages: 516-522.
- [2]. AOZARA Katsuyuki, SAEKI Kazunori, OHSAWA Masahiko, HORIUCHI Keisuke, MISHIMA Kenji, TSUJIMOTO Masahiko.  
Malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immunohistochemical study.  
Cancer; 1993, volume 72, n°6, pages 1959-1964.
- [3]. APPELBAUM Frédérick., DEISSEROTH Albert., GRAW Robert., HERZIG Geoffrey LEVINE Arthur., MAGRATH Ian., PIZZO Phillip., POPLACK David., ZIEGLER Jonh.  
Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of burkitt's lymphoma in relapse.  
Cancer; 1978, volume 41, pages 1059-1963.
- [4]. ARMITAGE James O.  
Treatment of non hodgkin's lymphoma  
The New England Journal of Medecine; 1993, volume 328, n°14, pages 1023-1029.
- [5]. ARMITAGE J.O., FYFE M.A., LEWIS J.  
Long term remission durability and functional status of patients treated for diffuse histiocytic lymphoma with CHOP regimen.  
J.Clin.Oncol.; 1984, volume 2, page 898.
- [6]. ASHRAF Nishat, TYAGI Nirmala, SAXENA Kusum, TYAGI S.P., HAMEED Sami.  
Diffuse lymphocytic lymphoma involving the ovaries. A case report.  
Indian Journal Cancer; 1976, volume 15, pages 67-69.
- [7]. AUCLERC G., KHAYAT D.  
Révision accélérée en hématologie  
Edition chez Maloine; 1985.

- [8]. BANKS Peters M.  
Changes in diagnosis of non-hodgkin's lymphomas over time.  
Cancer research (suppl.); 1992, volume 52, pages 5453s-5455s.
- [9]. BANKS Peter, ARSENEAU James, GRALNICK Harvey, CANELLOS George,  
DeVITA Vincent, BERARD Costan.  
American burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases.  
The American Journal of Medecine; march 1975, volume 58, pages 322-329.
- [10]. BARZILAY Joshua, RAKOWSKY Erica, RAHIMA Menashe, YANAI-INBAR Ilana.  
Malignant lymphoma of the ovary: report of a case and review of the literature.  
Obstet Gynecol; septembre 1984, volume 64, pages 939-940.
- [11]. BASTION Yves, COIFFIER Bertrand.  
Editorial: Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for  
follicular lymphoma patients?  
Journal of Clinical Oncology; 1994, volume 12, n°7, pages 1340-1342.
- [12]. BENNET Michael, FARRER-BROWN Geoffrey, HENRY Kristin, JELLIFFE A.M.  
Classification of non hodgkin's lymphomas.  
The Lancet; 1974, volume 17, pages 405-406.
- [13]. BERD David, CORNOG John, DeCONTI Ronald, LEVITT Martin, BERTINO Joseph.  
Long-term remission in diffuse histiocytic lymphoma treated with combination sequential  
chemotherapy.  
Cancer; 1975, volume 35, pages 1050-1054.
- [14]. BERGER F., DELECLUSE H.J.  
Les lymphomes chez les immunodéprimés.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, 13, pages 1661-1663.

- [15]. BERNARD J., LEVY J-P., VARET B., CLAUVEL J-P., RAIN J-D., SULTAN Y.  
Abrégés d'hématologie  
Edition chez Masson; 1990.
- [16]. BOGNEL Caroline, CHARPENTIER Paule, DUVILLARD Pierre, GEORGE Martine.  
Tumeurs de l'ovaire.  
Laboratoire Roger Bellon; 1988.
- [17]. BOICE John D.  
Radiation and non hodgkin's lymphoma.  
Cancer reseach (suppl.); 1992, volume 52, pages 5489s-5491s.
- [18]. BOSLY A.  
Le traitement des rechutes des lymphomes.  
Revue du Praticien (Paris);1993, volume 43, 13, pages 1669-1673.
- [19]. BOUCHIE J-M, ANQUETIL R.  
Lymphomes malins non hodgkiniens du testicule. A propos de 2 cas.  
Annales d'Urologie (Paris); 1987, volume 21, pages 220-221.
- [20]. BOYLE Frances, TAYLOR Kerry, BELL John.  
Ovarian follicular non-hodgkins lymphoma.  
Pathology; 1991, volume 23, pages 164-166.
- [21]. BRICOUT F.  
Le virus d'Epstein-Barr.  
Revue du Praticien; 1980, volume 30, n° 3, pages 131-135.
- [22]. BRISORGUEIL Pierre.  
Lymphomes malins (non hodgkiniens) de l'ovaire.  
Rennes Thèse; 1984.

- [23]. BROUSSE N., SOLAL-CELIGNY P.  
Les lymphomes de faible malignité des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, 13, pages 1654-1660.
- [24]. BRUNETON J.N., LE TREUT A., DILHUYDY M.H., LAGARDE C.  
Apport de la tomodensitométrie dans le bilan des adénopathies sous-diaphragmatiques au  
cours des lymphomes et des cancers pelviens.  
J.Radiol; 1979, tome 60, n° 8-9, pages 477-480.
- [25]. BRYON P.A.  
Interêt pratique du diagnostic histopathologique des lymphomes malins.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n° 13, pages 1617-1623.
- [26]. BRYON P.A., BERGER F., FELMAN P., GENTILHOMME O., MAGAUD J-P.  
COIFFIER B.  
Unité clinique de la classification histologique des lymphomes malins non hodgkiniens.  
Lyon Médical; 1983, volume 249, n°9, pages 9-16.
- [27]. BRYON P.A., GENTILHOMME O., FIERE D.  
Classification histo-cytologique des lymphomes malins non hodgkiniens.  
La Nouvelle Presse médicale; 1976, volume 5, n°8, pages 514-515.
- [28]. CABANNE F., COUDERT P., MICHIELS R., DUSSERRE P.  
Lymphosarcomes ovariens. A propos de deux observations.  
Gazette Médicale de France; 1965, volume 72, fascicule 2, pages 263-272.
- [29]. 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.
- [30]. CHILDS W.J., BENJAMIN C.S., PATTISON N.S.  
Sporadic non-african Burkitt's lymphoma. A case report.  
Australas. Radiol.; 1988, volume 32, pages 269-271.

- [31]. CHORLTON 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.
- [32]. COHEN L.F., BALOW J.E., MAGRAYH I.T.  
Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with lymphome de Burkitt.  
American Journal Med; 1980, volume 68, pages 486-491.
- [33]. COHEN Patti L., BROOKS John J.  
Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases.  
Cancer; 1991, volume 67, n°5, pages 1359-1369.
- [34]. COIFFIER B.  
Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens; implications thérapeutiques.  
Revue du Praticien; 1993, volume 43, n°13, pages 1640-1643.
- [35]. COIFFIER B., BRYON P.A.  
Le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens de l'adulte.  
Lyon Médical; 1983, volume 249, n°1, pages 5-8.
- [36]. COIFFIER Bertrand, GISSELBRECHT Christian, VOSE Julie, TILLY Hervé, HERBRECHT Raoul, BOSLY André, ARMITAGE James.  
Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy.  
Journal of Clinical Oncology; 1991, volume 9, n°2, pages 211-219.
- [37]. COLLINS James, PIPER Philip.  
Lymphosarcoma of the ovary. Report of a case with review of the literature.  
Obstetrics and gynecology; 1962, volume 20, pages 686-689.

- [38]. COOPER J.A., BROAD A.F., SALM R.  
Primary ovarian lymphoma  
The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth;  
1974, volume 81, pages 571-574.
- [39]. DAVIS Scott.  
Nutritional factors and the development of non hodgkin's lymphoma: a review of the evidence.  
Cancer research (suppl.); 1992, volume 52, pages 5492s-5495s.
- [40]. DeANGELIS Lisa M.  
Primary central nervous system lymphoma  
Principes & Practice of Oncology; 1992, volume 6, n°11, pages 1-13.
- [41]. DELAMARRE Isabelle.  
Lymphome primitifs du rein. A propos d'une observation et revue de la littérature.  
Rennes Thèse 1990.
- [42]. DELSOL G., BROUSSET P., SCHLAIFER D.  
Histogenèse des lymphomes malins.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n°13, pages 1627-1631.
- [43]. DEVESA Susan S., FEARS Thomas.  
Non hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data.  
Cancer research (suppl.) 1992; volume 52, pages 5432s-5440s.
- [44]. DIEBOLD J.  
Comment progresser dans la classification histopathologique des lymphomes malins non  
hodgkiniens.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n°13, pages 1624-1626
- [45]. DOLL Donald C., WEISS Raymond B.  
Malignant lymphoma of the testis.  
The American Journal of Medecine; 1986, volume 81, pages 515-524.

- [46]. DREYFUS Bernard, BRETON-GORCUS Jeanine, REYES Felix, ROCHANT Henri, ROSA Jean, VERNANT J-P.  
Hematologie. Edition Flammarion 1992.
- [47]. DURFEE H.A., CLARK B.F, PEERS J.H.  
Primary lymphosarcoma of the ovary. Report of a case.  
American Journal Cancer; Jul 1937, volume 30, pages 567-573.
- [48]. EBY Nancy L., GRUFFERMAN Seymour, FLANNELLY Christina M.  
SCHOLD S. Clifford, VOGEL Stephen, BURGER Peter C.  
Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US.  
Cancer; 1988, volume 62, pages 2461-2465.
- [49]. FAYOLLE Maryse, COSSET Jean-Marc.  
Le traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte stades III et IV d'histologie favorable: abstention ou agressivité thérapeutique ?  
Bull. Cancer (Paris); 1983, volume 70, n°5 , pages 381-388.
- [50]. FERME Christophe, AMAD Ibrahim.  
Hématologie maligne. Pratique clinique et thérapeutique.  
Edition chez Maloine.
- [51]. FILIPOVICH A.H., MATHUR A., KAMAT D., SHAPIRO R.S.  
Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma  
Cancer research (suppl.) 1992; volume 52, pages 5465s-5467s.
- [52]. FISHER Richard I., GAYNOR Ellen R., DAHLBERG Steve, OKEN Martin M., GROGAN Thomas M., MIZE Evonne M, GLICK John H., COLTMAN Charles A., MILLER Thomas P.  
Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma.  
The New England Journal of Medecine; 1993, volume 328, n°14; pages 1002-1006.

- [53]. FOX Howard, CARTNICK E.N., SHOHOV Panteleymon, ZAINO Edward.  
Lymphoma of ovary: a case report and a review of the literature.  
Gynecologic Oncology; 1975, volume 3, pages 347-353
- [54]. FOX H., LANGLEY F.A., GOVAN A.D.T., SHIRLEY HILL A., BENNETT M.H.  
Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumor: a clinicopathological analysis of 34 cases.  
British Journal of Obstetrics and Gynaecology; April 1988, volume 95, pages 386-390.
- [55]. FREEMAN Coy, BERG John, CUTLER Sidney.  
Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas.  
Cancer; January 1972, volume 29, pages 252-260.
- [56]. GABARRE J., BIKANDOU B., BINET J.L.  
Localisation des lymphomes  
Revue du Praticien (Paris); 1993; volume 43, n°13, pages 1633-1639.
- [57]. GANEM G., GISSELBRECHT C., JOUAULT H., TRICOT G., MARTIN M., BOIRON M.  
Lymphomes malins du testicule  
La presse médicale; 1985, volume 14, n°33, pages 1739-1742.
- [58]. GIARDINI Roberto, PICCOLO Carlo, RILKE Franco.  
Primary non-hodgkin's lymphomas of the female breast.  
Cancer; february 1992, volume 69, n°3, pages 725-735.
- [59]. GISSELBRECHT C.  
Lymphomes agressifs.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n°13, pages 1648-1653.
- [60]. GORDON Ivan, HILL Chery.  
Bilateral ovarian lymphoma: a pathology report.  
Journal of AOA; may 1984, volume 83, n°9, pages 677-679.

- [61]. GREINER Timothy, MEDEIROS Jeffrey, JAFFE Elaine.  
Non hodgkin's lymphoma.  
Cancer supplement; January 1, 1995, volume 75, n°1, pages 370-380.
- [62]. GUERRESCHI Yves.  
Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du col utérin.( A propos d'une observation )  
Thèse octobre 1990; Université de Nancy I.
- [63]. HAROUSSEAU J-Luc.  
Utilisation des interférons dans les hémopathies malignes lymphoïdes.  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris). Editions techniques.  
Hématologie 13080 A-10, 1993, 6 pages.
- [64]. HERVE P., HARTMANN O.  
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques médullaires ou circulantes en cancérologie.  
Editions techniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)  
Hématologie; 1992, 13060-A-10 10 pages.
- [65]. HOERNI Bernard, CHAUVERGNE Jacques, LAGARDE Claude.  
L'inventaire topographique des hématosarcomes non hodgkiniens.  
La Vie Médicale; juin 1978, volume 59, pages 1543-1546.
- [66]. HOERNI Bernard, CHAUVERGNE J., LAGARDE C.  
Lymphomes malins non hodgkiniens. Indications thérapeutiques.  
Revue du Praticien; 1976, volume 26, n°19, pages 1405-1410.
- [67]. HOERNI-SIMON G., ZITTOUN R.  
Progrès en hématologie (2).  
Les lymphomes malins non hodgkiniens:  
Edition chez DOIN, Paris, 1981, 168 pages.

- [68]. IAFFAIOLI R.V., FRASCI G., DI TUORO A.S., FACCHINI G., PACELLI R., SCALA S., FASOLINO A., BIANCO A.R.  
Malignant lymphoma of the ovary: report on two cases and review of the literature.  
Eur. J. Gynaec. Oncol.; 1990, volume 11, n°3, pages 205-208.
- [69]. IMAIZUMI E., SEKI K., KIKUCHI Y., NAGATA I., MATSUKUMA S., AIDA S., TAMAI S.  
Primary ovarian lymphoma. A case report.  
Arch. Gynecol. Obstet; 1993, volume 252, pages 209-213.
- [70]. JEON Ho Jong, AKAGI Tadaatsu, HOSHIDA Yoshihiko, HAYASHI Kazuhiko, YOSHINO Tadashi, TANAKA Toshio, ITO Jishu, KAMEI Toshiaki, KAWABATA Kenji.  
Primary non hodgkin malignant lymphoma of the breast  
An immunohistochemical study of seven patients and review of 152 patients with breast lymphoma in Japan.  
Cancer; 1992 volume 70, n°10, pages 2451-2459.
- [71]. JOHNSON CE., SOULE EM.  
Malignant lymphoma as a gynecologic problem.  
Report of five cases including one primary lymphosarcoma of the cervix uteri.  
Obstet. Gynecol.; 1957, volume 9, pages 149-157.
- [72]. KAZADI BUANGA J., VILLAMIZAR N., DE ALAVA E., JURADO M.  
Lymphome malin non hodgkinien à localisation ovarienne primaire.  
Rev. FR. Gynécol. Obstét.; 1993, volume 88, n°2, pages 104-107.
- [73]. KINLEN Leo  
Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders.  
Cancer research (suppl.) 1992; volume 52, pages 5474s-5476s.
- [74]. KONJE J.C., OTOLORIN E.O., ODUKOYA O.A., LAPIDO O.A., OGUNNIYI J.  
Burkitts lymphoma of the ovary in Nigerian adults: a 27 year review.  
Afr. J. Med. med. Sci.; 1989, volume 18, pages 301-305.

- [75]. KUENTZ M., REYES F.  
Les lymphomes non hodgkiniens: nosologie et clinique.  
Revue du Praticien; 1981, volume 31, n°47, pages 3315-3331.
- [76]. LAGARDE C., CHAUVERGNE J., HOERNI B.  
Les lymphomes malins  
Edition Masson, 1975.
- [77]. LAMOUREUX Diane, DAYA Dean, SIMON Gérard.  
Cell junction in lymphomas: study of a primary ovarian T cell lymphoma and review of fifty-six other cases of lymphoma.  
Ultrastructural Pathology; 1990, volume 14, pages 247-252.
- [78]. LANE Daniel M., BIRDWELL Robyn.  
Ovarian leukemia detected by pelvic sonography.  
Cancer; 1986, volume 58, pages 2338-2342.
- [79]. LAS HERAS G., RIBERA J.M., JIMENEZ C., MILLA F., FELIU E.  
Linfoma no hodgkiniano primario de ovario. Descripcion de un caso.  
Sangre-Barc; aug 1992, volume 37, n°4, pages 302.
- [80]. LE GUYADER A., KEBE-MEMEL J-B., ESSOH-NOMEL, BATTESTI, KASSANYOU S.,  
DREYFUS P., CONSTANTOPOULOS P., CHENAL H.  
La maladie de Burkitt. A propos des formes apparemment chirurgicales.  
Chirurgie; 1985, volume 111, pages 715-732.
- [81]. LEMONNIER Marie-Paul.  
Les complications métaboliques des hémopathies malignes.  
Hématologie. Précis des maladies du sang. Tome II.  
Editions Ellipses; 1994; chap. 19, pages 243-249.

- [82]. LENNERT K., FELLER A.C.  
Histopathologie des lymphomes malins non hodgkiniens selon la classification de Kiel actualisée.  
Edition chez Doin; 1991, 307 pages.
- [83]. LIANG Raymond, CHIU Edmond, LOKE S.L.  
Non hodgkin's lymphomas involving the female genital tract.  
Hematological oncology; 1990, volume 8, pages 295-299.
- [84]. LINDEN Michael, TUBBS Raymond, FISHLEDER Andrew, HART William.  
Immunotypic and genotypic characterization of non-hodgkin's lymphomas of the ovary.  
A.J.C.P.; August 1988, volume 90, n°2, pages 156-162.
- [84 bis]. LUCIA S.P., MILLS H., LOWENHAUPT E., HUNT M.L.  
Viscera in primary réticulo-endothélial tumors.  
Cancer; 1952; volume 5, pages 1193-1200.
- [85]. MAGRATH Ian.  
African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment.  
The American Journal of Pediatric Hematology/ Oncology; 1991, volume 13, n°2, pages 222-246.
- [86]. MAHONEY Donald H., FERNBACH Donald J.  
Occult ovarian leukemia in childhood acute lymphoblastic leukemia  
The New England Journal of Medecine; 1981; volume 306, n°16, page 993.
- [87]. MANZONI Hubert.  
Lymphomes malins non hodgkiniens à localisation primitive uro-génitale. Etude anatomoclinique et pronostic.( A propos de 23 cas ).  
Thèse Dijon; 1990.

- [88]. MITTAL Khushbakhat Rai, BLECHMAN Andrew, GRECO Alba, ALFONSO Flores, DEMOPOULOS Rita.  
Case report. Lymphoma of ovary with stromal luteinisation, presenting as secondary amenorrhée.  
Gynecologic Oncology; 1992, volume 45, pages 69-75.
- [89]. MONTERROSO Victoria, JAFFE Elaine, MERINO Maria, MEDEIROS Jeffrey.  
Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic analysis of 39 cases.  
The American Journal of Surgical Pathology; 1993, volume 17, n°2, pages 154-170.
- [90]. MUELLER Nancy E., MOHAR Alejandro, EVANS Alfred.  
Viruses other than VIH and non hodgkin's lymphoma.  
Cancer research (suppl.); 1992, volume 52, pages 5479s-5481s.
- [91]. NELSON Gunard, DOCKERTY Malcolm, PRATT Joseph Hyde, REMINE William,  
Malignant lymphoma involving the ovaries.  
American Journal of Obstetric and Gynecol; 1958, volume 76, n°4, pages 861-871.
- [92]. OBERLING F., GILLET J.Y.  
Lymphosarcome primitif de l'ovaire.  
Annales d'Anatomie pathologique Paris; 1964, volume 9, n°4, pages 445-452.
- [93]. OBERLING F., ROUSSELOT P., GILLET J.Y., MULLER P.  
Sarcome lymphoblastique primitif de l'ovaire. Etude anatomo-clinique.  
Bull. Fed. Soc. Gynéco. Obst.; 1964, volume 16, fascicule 5, pages 617-620.
- [94]. OSBORNE Barbara M., ROBBOY Stanley J.  
Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 42 cases.  
Cancer; 1983, volume 52, pages 1933-1943.

- [95]. PALAGUDU Rao, BEARMAN Robert, RAPPAPORT Henry.  
Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad.  
A clinicopathologic study of 38 patients.  
Cancer; 1980, volume 45, pages 561-571.
- [96]. PATTE C.  
Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n°13, pages 1665-1668.
- [97]. PHILIP T., ARMITAGE J.O., SPITZER G. et coll.  
High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade of high-grade non Hodgkin lymphoma.  
N.Engl.J.MED; 1987; volume 316, page 1493.
- [98]. PHILIP T., LENOIR G.-M., FAVROT M., PHILIP I., BRUNAT-MENTIGNY M.  
Le lymphome de burkitt en 1985.  
Pediatric; 1985, volume 40, pages 137-160.
- [99]. PHILIPPE E., DAUCOURT J., MULLER P.  
A propos d'un cas de lymphomatose ovarienne bilatérale.  
Ann. Anat. pat. (Paris); 1963, volume 8, n°1, pages 237--243.
- [100]. PICAUD A., WALTER P., MINKO MI ETOUA D., FAYE A., N'SOUNDA C.,  
NLOME NZE A.R., LUNVEN B.  
Les cancers épithéliaux de l'ovaire stades III et IV. Problèmes thérapeutiques.  
Rev. Fr. Gynécol. Obstét; 1992, volume 87, n°1, pages 1-6.
- [101]. PIURA Benjamin, BAR-DAVID Jury, GLEZERMAN Marek, ZIRKIN Howard.  
Bilateral ovarian involvement as the only manifestation of malignant lymphoma.  
Journal of Surgical Oncology; 1986, volume 33, pages 126-128.

- [102]. ROTMENSTH Jacob, WOODRUFF J.Donald.  
Lymphoma of the ovary: Report of twenty, new cases and update of previous series.  
Am. J. Obst. Gynec.; 1982, volume 143, n°8, pages 870-875.
- [103]. SCARNECCHIA John, MULLA Nejdad.  
Lymphosarcoma of the ovary. Report of a case.  
Obstet.Gynecol; 1960, volume 15, pages 244-246.
- [104]. SCHAISON G., JACQUILLAT Cl., WEIL M., AUCLERC M-F., DESPREZ CURELY J-P.,  
BERNARD Jean.  
Rechute à localisation gonadique au cours des leucémies lymphoblastiques aiguës.  
La Nouvelle Presse médicale; 1977; volume 6, n°12, pages 1029-1032.
- [105]. SHIPP Margaret.  
Prognostic factors in aggressive non hodgkin's lymphoma: who has 'high-risk' disease ?  
Blood; 1994; volume 83, n°5, pages 1165-1173.
- [106]. SILLO DU POZO Michelle.  
Le lymphome de Burkitt européen. A propos de quatre cas.  
Thèse Montpellier I; 1984.
- [107]. 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 118, pages 647-650.
- [108]. SOCIE G., PIPROT-CHAUFFAT C., SCHLIENGER M., LEGARS D., THUREL C.,  
MIKOL J., IFRAN N., BRIERE J., PENE F., GINDREY-VIE B., MARIN J.L.,  
DESABLENS B., LAUGIER A.  
Primary lymphoma of the central nervous system.  
Cancer; 1990, volume 65, pages 322-326.

- [109]. SOLAL-CELIGNY Ph., BROUSSE N., REYES F., GISSELBRECHT C., COIFFIER B.  
Lymphomes non hodgkiniens.  
Editions Frison-Roche; 1991.
- [110]. SOLAL-CELIGNY J.Philippe., GANEM Gérard.  
Lymphomes non hodgkiniens  
Hématologie. Précis des maladies du sang. tome II.  
Editions Ellipses; 1994; chap. 10, pages 106-128.
- [111]. STOUT A.P.  
Is lymphosarcoma curable ?  
Jama; 1942, volume 118, pages 968-970.
- [112]. THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP (ILSG)  
A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms.  
Blood; 1994, volume 84, n°5, pages 1361-1392.
- [113]. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.  
A predictive model for aggressive non hodgkin's lymphoma.  
The new England Journal of Medecine; 1993, volume 329, n°14, pages 987-994.
- [114]. TILLY H.  
Surveillance d'un malade traité pour lymphome.  
Revue du Praticien (Paris); 1993, volume 43, n°13, pages 1674-1677.
- [115]. TREMEAUX J.C., CAILLOT D., SOLARY E., GUY H., DUCHAT A., WEILLER M.,  
BRIET S.  
Lymphomes malins non hodgkiniens à révélation urologique.  
Ann. Urol (Paris); 1987, volume 21, n°3, pages 219-220.

- [116]. TURNER Roderick R., COLBY Thomas V., MacKINTOSH F.Roy.  
Testicular lymphomas: A clinipathologic study of 35 cases.  
Cancer; 1981; volume 48, pages 2095-2102.
- [117]. WEEKES Leroy R.  
Burkitt's lymphoma of the ovaries.  
Journal of the national medical association; 1986, volume 78, n°7, pages 609-612.
- [118]. 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, volume 85, n°7, pages 912-918.
- [119]. YAMANE Tetsumi, KIRIMOTO Kouji, FUJITA Masatoshi, NAKA Takashi,  
TSUBAKIO Tadahiro, ISHIKAWA Katsunori, NOBUNAGA Toshikatsu, TANAKA Fumio,  
YAMASAKI Masato.  
Ovarian involvement as an initial manifestation of malignant lymphoma.  
Jpn. J; Clin. Oncol.; 1989, volume 19, pages 163-166.
- [120]. ZAHM Sheila Hoar, BLAIR Aaron.  
Pesticides and non hodgkin's lymphoma.  
Cancer research (suppl.); 1992; volume 52, pages 5485s-5488s.
- [121]. ZAHM Sheila Hoar, WEISENBURGER Dennis D., BABBIT Paula A., SAAL Robert C.,  
VAUGHT Jimmie B., BLAIR Aaron.  
Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia.  
American Journal of Public Health; july 1992; volume 82, n°7, pages 990-997.
- [122]. ZEIGERMAN Joseph, IMBLIGLIA Joseph, MAKLER Paul, SMITH Julius.  
Ovarian lymphosarcoma. Report of a case with review of the literature.  
Am. J. Obst. Gynec; 1956, volume 72, n°6, pages 1357-1360.

- [123]. ZIEGLER John, MAGRATH Ian.  
Burkitt's lymphoma.  
Pathobiol. Annual; 1974, volume 4, pages 129-142.
- [124]. ZIEGLER J.L., MAGRATH I.T., DEISSEROTH A.B., GLAUBIGER D.L., KENT H.C.,  
PIZZO P.A., POPLACK D.G., LEVINE A.S.  
Combined modality treatment of Burkitt's lymphoma.  
Cancer Treatment Reports; 1978, volume 62, n°12, pages 2031-2034.
- [125]. ZIEGLER John L., MAGRATH Ian T., OLWENY Charles L.M.  
Cure of Burkitt's lymphoma. Ten-year follow-up of 157 Ugandan patients.  
Lancet; 1979, volume 2, pages 936-938.
- [126]. ZUCKER Jean-Michel.  
Tumeurs malignes de l'ovaire chez l'enfant.  
Bull.Cancer; 1982, volume 69, fascicule 3, pages 304-313.
- [127]. ZYLBERAIT D., GHERARDI R., ANDOLENKO P., KRULIK M., AUDEBERT A.A.,  
DE SAINT MAUR P., DEBRAY J.  
Lymphomes non hodgkiniens; Histoire naturelle, histologie, pronostic et traitement.  
Revue du Praticien (Paris); 1980, volume 21, pages 921-930.

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b>	12
<b>II. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKIENS</b>	13
<b>A. DEFINITION</b>	14
<b>B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES</b>	14
1. Epidémiologie	14
2. Etiopathogénie	15
<b>C. DIAGNOSTIC</b>	15
1. Circonstances de découverte	15
a. localisation ganglionnaire	16
b. localisation extra-ganglionnaire	16
2. Diagnostic anatomo-pathologique	18
Reconnaissance du lymphome malin	19
-Etude cyto-morphologique	19
-Etude immunologique	19
-Etude cytogénétique	20
3. Bilan	21
a. Bilan d'extension	21
b. Signes d'évolutivité	22
c. Recherche d'une contre-indication au traitement	23
<b>D. CLASSIFICATIONS</b>	24
1. Classifications anciennes	24
2. Classifications anatomo-cliniques	25
**classifications de Ann Arbor	25
**classification de Murphy	26
3. Classifications histologiques	
a). Version actualisée de la classification de Kiel-Liennert (1988-1991)	27
b). Formulation internationale à usage clinique (Working Formulation)	28
c). Nouvelle classification 1994:	
Revised European American Classification of lymphoid neoplasm (REAL)	29

d). Comparaison des classifications	30
~1) comparaison des classifications de Rappaport (1966), de Liennert-Kiel (1978) et de la Working Formulation (1982)	30
~2) comparaison des classifications de Liennert-Kiel, de la Working Formulation et de la REAL classification (1994)	31
<b>E.PRONOSTIC</b>	33
<b>F.TRAITEMENT</b>	36
1. Les moyens	36
a). Rappel de protocoles de chimiothérapie	36
b). Radiothérapie	38
c). Interféron	38
d). Greffe de moelle	39
e). Traitements adjuvants	40
2. Indications des traitements	40
a). Formes localisées; stades I ou II selon la classification de Ann Arbor	41
b). Formes disséminées ou de mauvais pronostic; stades III ou IV dans la classification de Ann Arbor	41
 <b>III. PRESENTATION DE NOTRE OBSERVATION</b>	 44
Cas clinique de Madame D..	45
A. ANTECEDENTS	45
B. HISTOIRE DE LA MALADIE	46
C. DIAGNOSTIC	50
D. EVOLUTION	52
E. CONCLUSION	53
F. RESUME	54
 <b>IV. LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS A LOCALISATION OVARIENNE</b>	 55
<b>A. EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	56
1. Place des lymphomes dans les tumeurs ovariennes	56
2. Fréquence des atteintes ovariennes parmi les lymphomes	58

3. Incidence géographique	60
4. Autres facteurs épidémiologiques	61
<b>B. CLINIQUE DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	62
1. Circonstances de découverte	62
2. Examen clinique	65
<b>C. BILAN DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	66
1. Bilan diagnostique	66
a). la biologie	66
b). les radiographies sans préparation	66
c). l'échographie abdomi-pelvienne	66
d). l'examen tomodensitométrique	67
e). l'urographie intra-veineuse	67
f). autres examens	67
g). coelioscopie	68
h). conclusion	68
2. Bilan d'extension	68
3. Classifications anatomo-cliniques	68
*classification de FIGO	69
*rappel de la classification de Ann Arbor	69
<b>D. HISTOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	71
1. Aspects macroscopiques	71
2. Aspects microscopiques	73
a). résultats histologiques des trois études	73
b). étude des deux types histologiques concernant notre observation	74
c). cas particulier	78
3. Diagnostic différentiel	78
a). la tumeur de la granulosa	78
b). le dysgerminome	80
<b>E. TRAITEMENT ET PRONOSTIC DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	81
1. Indication des traitements	81
a). la chirurgie	81
b). radiothérapie et chimiothérapie	82
2. Pronostic	82

<b>F. CAS PARTICULIER DE LYMPHOMES OVARIENS</b>	87
Observations relevées dans la littérature de 1983-1994	87
<b>V. DISCUSSION</b>	96
<b>A. DE NOTRE OBSERVATION</b>	97
<b>B. DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES</b>	98
1. Augmentation de la fréquence des lymphomes ovariens	98
2. Comparaison de la fréquence des lymphomes ovariens avec d'autres atteintes extra-ganglionnaires	102
3. Facteurs étiologiques de notre observation	104
<b>C. GENESE DES LYMPHOMES OVARIENS</b>	104
1. Présence de tissu lymphoïde au niveau de l'ovaire ?	104
2. Lymphomes ovariens: primitifs ou secondaires ?	106
<b>VI. CONCLUSION</b>	109
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	111



## SERMENT D' HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l' honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 48

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TOINET (Evelyne).~ Lymphomes malins non hodgkiniens de l'ovaire (A propos d'un cas)  
(Thèse : Méd.; Limoges ; 1995) 134 pages.

**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.

60 % des lymphomes malins de l'ovaire sont d'histologie agressive dont 30 % du sous-type Burkitt, Burkitt-like.

Le traitement dépend du type histologique et de l'index pronostique international.

**Mots clés:** -Lymphome  
-Ovaire  
-Burkitt-like  
-Centroblastique



<b>JURY:</b> Président	: Madame le Professeur BORDESSOULE.
Juges	: Monsieur le Professeur F. LABROUSSE. : Monsieur le Professeur TABASTE. :Monsieur MOULIN, Professeur associé.
Membres invités	:Madame le Docteur LAVIGNAC. :Monsieur le Docteur RAFFI.