

Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés Actualités 2015

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 29/10/2017

www.medecinetropicale.com

1- Généralités

Le Lymphome de Burkitt (LB) est un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) décrit en 1957 par Denis Burkitt en Afrique, à Kampala (Ouganda). Il n'est pas resté longtemps limité au continent africain car des cas ont été rapportés en Europe et en Amérique. Il représente 35 à 50% des LMNH de l'enfant et 2% des LMNH de l'adulte. Il s'agit de la première pathologie maligne humaine dans laquelle le rôle étiologique d'un virus, le *virus Epstein-Barr (EBV)* a été démontré. Depuis, d'autres virus ont été associés à des lymphomes chez l'homme : l'*HTLV-1*, l'*HHV8*, le *VHC* et le *VIH*.

2. Epidémiologie

2.1 Le virus Epstein-Barr (EBV)

Ubiquitaire, le virus Epstein-Barr (*EBV* ou herpès virus humain de type 4) infecte la quasi-totalité de la population mondiale et se transmet principalement par la salive. Dans les zones tropicales, l'*EBV* se transmet de la mère au nourrisson entre 1 et 4 ans. Ainsi, près de 100% des enfants de 5 ans sont infectés en Afrique tropicale. Dans les pays occidentaux, la transmission survient souvent durant l'adolescence et peut alors se manifester cliniquement par une mononucléose infectieuse (MNI). L'*EBV* est associé à la quasi-totalité des lymphomes de Burkitt endémiques et des cancers du nasopharynx, à une proportion importante de maladie de Hodgkin et à certains lymphomes non hodgkiniens survenant chez des patients ayant une immunodépression acquise (transplantés, sida,...) ou congénitale. Le LB est à l'origine de la mise en évidence de l'*EBV*.

2.2. Les trois formes du Lymphome de Burkitt (LB)

Dans les trois formes du LB, la cellule lymphomateuse dérive du lymphocyte B et présente toujours l'une des trois translocations suivantes : t(8,14), la plus fréquente, t(2,8), t(8,22) qui mettent l'oncogène *c-myc* (présent sur le chromosome 8) sous la dépendance des gènes des chaînes lourdes (chromosome 14) ou légères (chromosomes 2 ou 22) des IgG. Ces translocations conduisent à une hyper expression de l'oncogène *c-myc*.

2.2.1. La forme endémique

C'est la forme décrite par Burkitt. C'est classiquement une tumeur des maxillaires atteignant les jeunes enfants africains. Son incidence est élevée : 5 à 10 cas/100 000 habitants au cours des 15 premières années de la vie. La distribution géographique en Afrique Noire coïncide avec l'endémie palustre (à l'ouest : 10° latitude nord, 15° latitude sud, et à l'est : 5° latitude nord, 20° latitude sud), avec des facteurs climatiques bien définis : température > 16°C, altitude < 1500 m, pluviométrie annuelle supérieure à 50 cm. Une incidence identique au LB endémique a été retrouvée en Papouasie Nouvelle-Guinée. A Madagascar, le LB existe dans les régions d'endémie palustre.

Les études sérologiques des cas africains ont montré la coexistence d'une infection antérieure par l'*EBV* : le génome *EBV* est retrouvé à l'état clonal dans la cellule tumorale dans 98% des cas de LB endémique.

2.2.2. La forme sporadique domine chez les enfants en Occident, mais s'observe aussi chez les jeunes adultes. Alors que l'infection à *EBV* n'est retrouvée que dans 15 à 20% des cas, l'aberration chromosomique est constante.

2.2.3. Le LB lié à l'infection par le VIH. Cette forme se manifeste tôt dans la progression vers le sida. L'*EBV* n'est décelable que chez 30 à 40% des LB porteurs du VIH. L'aberration chromosomique est constante. Le LB lié au sida a été rapporté en Occident surtout chez des homosexuels. L'incidence est passée de 0,5 à 1 million en 1970 à 4,18 en 2008 aux USA : augmentation liée à l'émergence de l'infection à VIH/Sida. Le lymphome de Burkitt intéresse aux USA les hommes (75%), blancs (83%) dont les trois-quarts ont plus de 20 ans.

Quelques cas ont été rapportés en Afrique chez des hétérosexuels. En pratique, la prévalence du LB est faible dans le cadre du sida.

La pathogénie de ces trois formes de LB peut ainsi être résumée :

- infection initiale par l'*EBV*,
- conditions climatiques particulières avec endémie palustre,
- aberration chromosomique

Les deux premiers événements ne sont constamment trouvés qu'en Afrique.

3. Aspects cliniques suivant la forme de LB

3.1. Le LB endémique est fréquent chez l'enfant en Afrique

3.1.1. Les atteintes maxillo-faciales sont présentes dans 3/4 des cas : tumeurs indolentes des maxillaires jusqu'aux orbites, exophtalmie. A la radiographie de la face : micro-géodes, plages d'ostéolyse.

3.1.2. Les atteintes abdominales : associées ou isolées (30% des cas), elles intéressent les ovaires, le foie, l'estomac, l'intestin, les reins, les surrénales, les ganglions abdominaux, d'où l'intérêt de l'échographie abdominale. Une ascite est fréquente.

3.1.3. Les atteintes neuroméningées (1/4 des cas). Elles réalisent des syndromes méningés clinique et/ou biologique (présence de cellules tumorales dans le LCR en l'absence de signes cliniques), des paraplégies et des paralysies des nerfs crâniens.

3.2. La forme sporadique

La présentation clinique est presque toujours abdominale et neuroméningée, plus rarement ORL, très rarement maxillaire. L'atteinte digestive et l'envahissement médullaire sont plus fréquents dans la forme sporadique. L'extension est d'emblée importante.

3.3. Le LB lié au sida

Les localisations médullaire et neuroméningée prédominent. L'atteinte ganglionnaire est fréquente. Il y a une atteinte multiviscérale d'emblée.

Quelle que soit la forme clinique du LB, un bilan d'extension doit être pratiqué à la recherche des principales localisations :

- Myélogramme (biopsie ostéomédullaire seulement si le myélogramme est normal)
- PL
- TDM thoracoabdominopelvien
- TepScan

et selon les cas : IRM cérébrale et médullaire en cas d'atteinte neuro-méningée.

L'atteinte neuro méningée est définie par la présence de blastes dans le LCR, ou même si la cytologie est normale, par l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens (houppes du menton), une paraplégie ou une épидurite tumorale.

Elle permet la classification du LB en quatre stades (classification de Murphy) :

- stade I : atteinte d'un maxillaire ou d'une orbite, ou d'un ganglion isolé,
- stade II : atteinte de plus d'un maxillaire, uni ou bilatérale avec ou sans atteinte orbitaire,
- stade III : toute atteinte abdominale ou intra-thoracique, avec ou sans atteinte faciale
- stade IV : envahissement du LCR et/ou de la moelle à plus de 10%.

Cette classification sert de base au traitement

4. Diagnostic : il est histologique.

L'aspect caractéristique est celui d'une prolifération de petites cellules basophiles avec des vacuoles intracytoplasmiques. Cet aspect histologique est singulier par la présence de macrophages régulièrement répartis au milieu de la prolifération cellulaire, réalisant le classique aspect en ciel étoilé.

5. Traitement

Le traitement du LB est, dans les pays développés, basé sur les protocoles LMB (Lymphome Malin B, un protocole français de traitement des lymphomes B), protocoles en constante évolution. Il s'agit de différents protocoles de chimiothérapie dont on retient le protocole de type COP, applicable selon le bilan d'extension.

En l'absence d'atteinte médullaire ou neuroméningée

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1 avec méthotrexate 15 mg IR + Depomédrol 40 mg

En cas d'atteinte médullaire sans atteinte neuroméningée,

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1 et J5 avec MTX 15 mg IR + ARA-C 40 mg IR + Depomédrol 40 mg

En cas d'atteinte médullaire et d'atteinte neuro-méningée,

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1, J3 et J5 avec MTX 15 mg IR + ARA-C 40 mg IR + Dépomédrol 40 mg

La réponse doit être évaluée à J7 du COP, définie par :

- pour les lésions mesurables : une diminution d'au moins 20% des cibles tumorales mesurables (mensuration des deux diamètres) ;
- pour les lésions non mesurables : SNC : disparition des cellules lymphomateuses dans le LCR ; sang circulant : diminution de 80% des cellules de Burkitt en valeur absolue ; myélogramme : moins de 20% de cellules de Burkitt.

En cas de progression ou RP < 20%, protocole de rattrapage associant à la chimiothérapie un anticorps monoclonal : le rituximab (Rituxan®).

Ces protocoles sont difficiles à mettre en œuvre en Afrique subsaharienne. Ils sont responsables de périodes d'aplasie médullaire et justifient que les malades soient hospitalisés dans des services spécialisés d'oncologie encore rares en Afrique.

Aussi, le protocole de base du LB en Afrique est le protocole GFA 2005 dit « Cyclo-Burkitt » qui consiste en une injection intraveineuse de 1,2g/m² de cyclophosphamide (Endoxan®) associée à une injection intrarachidienne de 15 mg de méthotrexate (Méthotrexate®) et de 15 mg d'hydrocortisone.

En pratique :

- aux stades I et II : 3 cycles de « Cyclo-Burkitt »
 - si rémission complète : arrêt du traitement et surveillance
 - si mauvaise réponse : protocole de sauvetage plus agressif de type LMB
- au stade III : 3 cycles de « Cyclo-Burkitt »
 - bonne réponse : 3 cycles supplémentaires à 15 jours d'intervalle
 - mauvaise réponse : protocole de sauvetage
- au stade IV : protocole de sauvetage d'emblée.

Constamment mortel sans traitement, le LB a vu son pronostic transformé au cours des dernières années. Les taux de rémission sont de 90% pour le stade I, de 75% pour le stade II, de 70% pour les stades III et IV chez l'enfant sous polychimiothérapie. Les malades consultent en Afrique à un stade avancé de la maladie (selon l'expérience du CHU de Bamako : 87,5% de stade III, 12,5% de stade IV).

Enfin, dans le LB lié au sida, l'emploi de protocoles lourds comprenant une polychimiothérapie et une cobaltothérapie crânienne prophylactique entraînent une réponse initiale toujours partielle, suivie d'une rechute avec atteinte du système nerveux, cause habituelle du décès.

6. Les autres lymphomes viro-associés

D'autres virus que l'*EBV* peuvent modifier l'incidence des lymphomes et des cancers :

- le *HHV8* est l'agent de la Maladie de Kaposi,
 - deux maladies sont associées à l'*HTLV1* : la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) et la paraparésie spastique tropicale (TSP/HAM),
 - l'épidémie de *VIH1* a modifié dans de nombreuses régions l'incidence de la Maladie de Kaposi, des lymphomes non hodgkiniens, des carcinomes à cellules squameuses de la conjonctive,
 - le *VHC* serait l'agent de certains lymphomes B non hodgkiniens. Il est surtout l'agent, avec le *VHB*, du carcinome hépatocellulaire,
 - les *papillomavirus* sont impliqués dans le cancer du col utérin (*HPV* de type 16 et 18),
- Il n'y a pas de vaccin contre les cancers ou les lymphomes viro-associés, sauf contre le *VHB* et les *papillomavirus* humains.

Références

- Vannier J.P., Patte C., Philip T., Aucker J.M. Et coll. Traitement des lymphomes B étendus de l'enfant : étude de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Bull. Cancer*, 1988, 75, 61-68.
- Aubry P., Buhabe A., Bigirimana B et coll. Un cas de lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale chez un jeune adulte burundais séropositif pour le VIH. *Med. Trop.*, 1991, 51, 219-222.
- Koffi K.G., Bosson N.M., Aka-Adjo M.A. et coll. Résultats du traitement du Lymphome de Burkitt africain. *Médecine d'Afrique Noire*, 1997, 44, 635-639.
- Joab I. Le virus d'Epstein-Barr et le lymphome de Burkitt. *Med. Trop.*, 1999, 59, 499-502.
- Rafaramino F., Maminirina RAM., Razafindrabe JAB., Raharijoana L., Randriamampandry A., Rakotobe P. Aspects épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 94, 385-388 (et) Le lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar. Formes anatomo-cliniques, aspects thérapeutiques et évolutifs. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 94, 389-393.
- Dave S. et coll. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 54, 431-442.
- Hummel M. et coll. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 54, 419-430.
- Togo B., Keita M., Medefo Dai, Traore F., Sidibe T. Le lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale en milieu pédiatrique au CHU Gabriel Touré, Bamako, Mali : à propos de 24 cas. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 600-602.
- Germi R., Baccard M., Seigneurin J.M., Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. EMC (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses, 8-070-K-10, 2011.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Shovlin M, et al. Low-Intensity therapy in adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:1915-1925.
- Hoelzer D., Walewski J, Döhner H. et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*, 2014; 124: 3870-3879.
- Comité Onco-Hématologie. Lymphome de Burkitt. Version n°1 avril 2008. Mise à jour mai 2013