



Infection par le VIH et lymphome de Burkitt: à propos d'un cas

Vanina Petit Cordebar

► To cite this version:

Vanina Petit Cordebar. Infection par le VIH et lymphome de Burkitt: à propos d'un cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01733842

HAL Id: hal-01733842

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733842>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N°

168

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Vanina PETIT
épouse **CORDEBAR**

le 20 décembre 2000

INFECTION PAR LE VIH ET LYMPHOME DE BURKITT : A PROPOS D'UN CAS

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184324 8

Examineurs de la thèse :

M. Ph. CANTON

M. Th. MAY

M. E. LABOUYRIE

Mme H. SCHUHMACHER

M. C HULIN

Professeur

Professeur

Professeur

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine

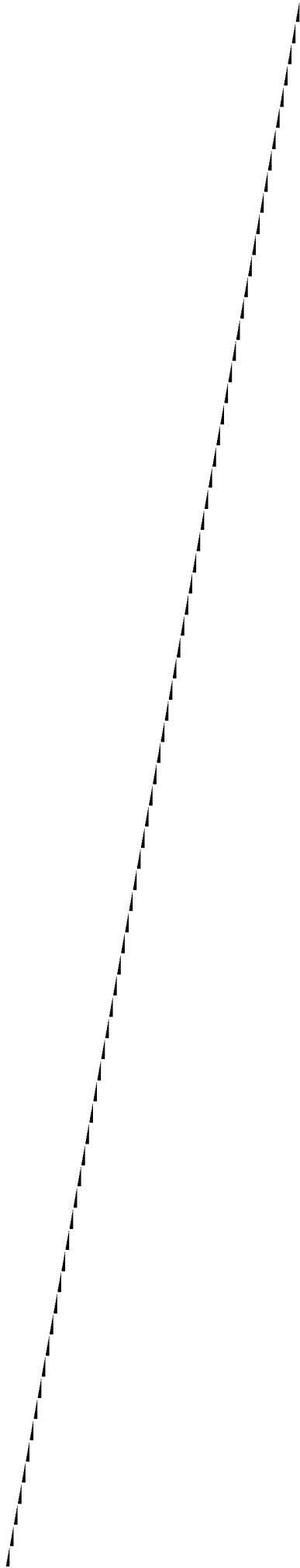
Président

Juge

Juge

Juge

Juge



2000

N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Vanina PETIT
épouse CORDEBAR

le 20 décembre 2000

INFECTION PAR LE VIH ET LYMPHOME DE BURKITT : A PROPOS D'UN CAS

Examineurs de la thèse :

M. Ph. CANTON

M. Th. MAY

M. E. LABOUYRIE

Mme H. SCHUHMACHER

M. C HULIN

Professeur

Professeur

Professeur

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (Gynécologie et obstétrique)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (Biologie du développement et de la reproduction)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, cytogénétique)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Philippe CANTON

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse et de juger ce travail dont vous nous avez confié la réalisation.

Nous avons été touchée tout au long de nos études par votre grande connaissance de la Médecine et particulièrement des Maladies Infectieuses et Tropicales, par votre goût et votre talent pour l'enseignement de cette discipline.

Nous avons également été touchée lors d'un stage hospitalier dans votre service par vos qualités humaines, en particulier à l'égard de votre personnel, de vos étudiants et surtout à l'égard de vos patients.

Nous tenons par ce travail à vous manifester notre plus profond respect et notre grande gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

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

Nous avons apprécié durant nos études la richesse de vos enseignements.

Soyez assuré de notre profonde estime.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Eric LABOUYRIE

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Nous avons apprécié votre accueil et votre disponibilité.

La qualité de vos conseils et vos connaissances nous ont été d'une grande aide dans la réalisation de ce travail que vous avez suivi avec intérêt.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger cette thèse et vous assurons de notre grande reconnaissance.

A notre Juge

Madame le Docteur Hélène SCHUHMACHER

Nous te remercions chaleureusement pour le temps que tu nous as consacré, pour ta patience et ton aide de tous les instants lors de la réalisation de ce travail.

Nous sommes très heureuse de te compter parmi nos juges.

Tes compétences et tes connaissances médicales, ta gentillesse et ton dévouement à l'égard des patients seront toujours pour nous un exemple.

Que ce travail soit le témoignage de notre amitié et de notre grande gratitude.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Cyril HULIN

Nous te remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons apprécié ta disponibilité et tes conseils.

Sois assuré de notre sincère sympathie.

Au Docteur Gérard PFRUNNER,
pour avoir guidé mes premiers pas avec beaucoup de gentillesse.

Aux Docteurs Norbert et Elisabeth STEYER,
pour m'avoir enseigné la Médecine Générale et pour leur foi en ce métier.

A mes parents,

Pour leur soutien tout au long de mes études, et pour le reste...

Avec toute mon affection.

A Mamie,

A mon frère Pierre-Yves,

A ma sœur Elisabeth et à Charles,

A Bernard et Reine,

Pour leur accueil chaleureux,

A toute ma famille,

A ma belle famille,

A tous mes amis,

A Anne, Caroline, Sandrine et Stéphanie,

En souvenir du chemin que nous avons parcouru ensemble.

A Alexandre,
A notre futur enfant.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

PLAN

INTRODUCTION 21

PREMIERE PARTIE : OBSERVATION 23

I.	Histoire de la maladie VIH	24
II.	Histoire de la maladie récente	29
	A. Diagnostic	29
	B. Bilan d'extension	32
	C. Traitement	32
	D. Evolution	33
	1. Complications immédiates liées à la chimiothérapie	33
	2. Evolution du lymphome de Burkitt	34
	3. Evolution de l'infection par le VIH	34
III.	Conclusion	36

DEUXIEME PARTIE :

LE LYMPHOME DE BURKITT 39

I.	Introduction. Historique	40
II.	Le lymphome de Burkitt dans les différentes classifications des syndromes lymphoprolifératifs.	42
III.	Le lymphome de Burkitt en dehors de l'infection par le VIH.	45
	A. Epidémiologie	45
	B. Données anatomopathologiques	46
	1. Aspect morphologique	46
	2. Immunophénotype	48
	3. Anomalies cytogénétiques et moléculaires	49
	4. Association avec l'EBV	50
	C. Physiopathologie	50
	1. Facteurs liés à l'environnement	51
	2. Le virus d'Epstein-Barr	51
	a) Rappels	51

b) Implications de l'EBV dans la genèse du lymphome de Burkitt endémique	53
3. Anomalies cytogénétiques et moléculaire	54
D. Aspects cliniques	55
1. Modes de présentation clinique	55
2. Diagnostic et bilan d'extension	57
3. Facteurs pronostiques et classifications anatomo-cliniques	58
E. Traitement	59
1. Modalités thérapeutiques	59
2. Résultats	61
IV. Le lymphome de Burkitt et l'infection par le VIH.	61
A. Historique.	61
B. Anatomopathologie	62
1. Généralités	62
2. Aspects morphologiques	63
3. Immunophénotype	64
4. Anomalies cytogénétiques et moléculaires	65
a) Réarrangement de c-myc	65
b) Modifications du gène suppresseur de tumeur p53	66
c) Réarrangement du gène bcl-2 et du gène bcl-6	67
5. Association à l'EBV	67
C. Physiopathologie	68
1. Histogenèse	68
2. Lymphomagenèse	70
a) Facteurs génétiques	70
b) Rôle de l'infection par le VIH.	70
c) Anomalies moléculaires	72
D. Epidémiologie	74
E. Clinique	76
1. Age de survenue	76
2. Statut vis-à-vis de l'infection par le VIH	77
3. Manifestations cliniques	79

a) Présence d'un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante	79
b) Etat général	79
c) Extension de la maladie lymphomateuse	80
d) Localisations de la maladie lymphomateuse au moment du diagnostic	81
❑ Atteinte ganglionnaire	81
❑ Envahissement médullaire	82
❑ Atteinte du système nerveux central	83
❑ Atteinte digestive	84
❑ Autres localisations	85
F. Facteurs pronostiques	86
G. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement	87
1. Généralités	87
2. Le traitement du lymphome de Burkitt associé au VIH et ses résultats : données de la littérature	91
 TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	 97
CONCLUSION	105
BIBLIOGRAPHIE	107
ANNEXES	129

ABREVIATIONS

ALAT : alanine amino-transférase
ARN : acide ribonucléique
ASAT : aspartate amino-transférase
CDC : Center for Disease Control
CMV : cytomégalovirus
CPK : créatine phospho-kinase
EA : Early Antigen
EBER : EBV Encoded small RNA
EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV : virus d'Epstein-Barr
GB : globules blancs
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HSV1 : herpes simplex virus 1
Ig G : immunoglobuline G
Ig H : chaîne lourde des immunoglobulines
Ig M : immunoglobuline M
IL : interleukine
LCR : liquide céphalo-rachidien
LDH : lactico-deshydrogénase
LMNH : lymphome malin non hodgkinien
LMP : Latent Membrane Protein
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : protéine C réactive
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
TPHA : Treponemal Hemagglutination
VCA : Viral Capsid Antigen
VGM : volume globulaire moyen
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VDRL : Venereal Diseases Research Laboratory
VS : vitesse de sédimentation
VZV : virus varicelle - zona
ZEBRA : Z Epstein-Barr Replicaton Activator

INTRODUCTION

Le lymphome de Burkitt, décrit pour la première fois en 1958, a été depuis la source de nombreux travaux qui ont été à l'origine de progrès considérables dans le domaine de l'oncologie, tant dans la compréhension des mécanismes de la transformation lymphomateuse que dans le développement de la chimiothérapie.

Ce lymphome, d'abord considéré comme endémique en Afrique, puis reconnu de manière sporadique dans les pays occidentaux, a vu son incidence croître dès le début des années 80 dans le cadre nouveau de l'infection par le VIH, entrant comme les autres lymphomes malins non hodgkiniens de haut grade de malignité, dans la définition de la maladie SIDA au même titre que le sarcome de Kaposi et les infections opportunistes.

Actuellement, la survie des patients infectés par le VIH, dans les pays développés, a été améliorée de façon spectaculaire par les associations d'antirétroviraux incluant les antiprotéases. Ainsi, l'incidence des infections opportunistes et du sarcome de Kaposi a diminué considérablement. En revanche, l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens dont le lymphome de Burkitt ne semble pas avoir été influencée par ces traitements.

Notre observation en est une illustration, décrivant le cas d'un patient infecté par le VIH de longue date, traité par trithérapie, développant un lymphome de Burkitt.

Après un rappel des principales caractéristiques du lymphome de Burkitt suivi d'une description, à partir des données bibliographiques, de ses particularités au cours de l'infection par le VIH, nous insisterons sur les éléments qui nous apparaissent désormais primordiaux concernant la prise en charge des patients infectés par le VIH développant un lymphome de Burkitt (de l'étape diagnostique à l'étape thérapeutique), patients dont le pronostic vital et la qualité de vie ont été considérablement bouleversés par l'avènement des trithérapies.

PREMIERE PARTIE
OBSERVATION

Notre observation concerne Monsieur LEB. Rémy, né le 22 mai 1962, technicien en télécommunication, suivi depuis septembre 1990, dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy, pour une infection par le VIH. Ce patient ne présente par ailleurs aucun antécédent médical ou chirurgical hormis une appendicectomie dans l'enfance.

En janvier 1999, à l'occasion d'une consultation systématique dans le cadre du suivi mensuel de son infection par le VIH, l'examen clinique met en évidence la présence d'une adénopathie inguinale droite.

I. HISTOIRE DE LA MALADIE VIH.

En septembre 1990, Monsieur LEB. est adressé en consultation par son médecin traitant auprès de Monsieur le Professeur CANTON pour prise en charge d'une séropositivité pour le VIH, diagnostiquée en juin 1988. Le mode de contamination retenu est une homosexualité. Il n'a aucun antécédent particulier.

L'examen clinique retrouve uniquement des adénopathies cervicales postérieures et axillaires bilatérales.

Le bilan biologique montre 459 lymphocytes CD4/mm³ (soit 44% des lymphocytes totaux).

Les sérologies concernant la toxoplasmose, le cytomégalovirus (CMV), les hépatites B et C, la syphilis sont négatives. Le patient est séropositif pour l'Herpès simplex virus de type 1 (HSV1), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus Epstein-Barr (EBV).

Ce bilan initial permet de classer Monsieur LEB. dans le groupe IIIB (classification CDC 1987).

Le traitement antirétroviral est débuté en décembre 1990 par analogue nucléosidique, RETROVIR[®] (zidovudine) à la posologie de 600 mg/j. Il est associé en janvier 1991 à des aérosols mensuels de pentamidine (PENTACARINAT[®]) en

prophylaxie primaire de la pneumocystose pulmonaire alors que les lymphocytes CD4 sont à $481/\text{mm}^3$ (soit 27%).

L'évolution clinique jusqu'en mars 1993 est sans particularité, avec la persistance d'adénopathies aspécifiques de topographie variable. L'évolution biologique est marquée par des fluctuations du nombre de lymphocytes CD4 qui sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$ pour la première fois en juillet 1991 (*graphique 1*). Au plan thérapeutique, la posologie du RETROVIR® (zidovudine) est adaptée de manière itérative en raison d'une toxicité hématologique à type de neutropénie.

En mars 1993, l'administration des aérosols de PENTACARINAT® (pentamidine) est interrompue en raison de l'introduction d'un traitement par BACTRIM® (cotrimoxazole) en prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose. Le taux de lymphocytes CD4 est alors de $553/\text{mm}^3$ soit 28% des lymphocytes totaux.

Rapidement, la survenue d'une urticaire géante imputée au BACTRIM® (cotrimoxazole) impose l'arrêt de celui-ci et la reprise des aérosols de PENTACARINAT® (pentamidine).

En juin 1993, Monsieur LEB. est hospitalisé au service de Maladies Infectieuses et Tropicales en raison d'une fièvre évoluant depuis 15 jours, sans altération de l'état général, dans les suites d'une pharyngite banale.

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie et des adénopathies axillaires et jugulo-carotidiennes non inflammatoires déjà connues ainsi qu'une splénomégalie d'apparition récente.

Le bilan biologique objective une neutropénie, une thrombopénie, un syndrome inflammatoire discret et des perturbations modérées du bilan hépatique associant cytolyse et cholestase anictérique. Les CD4 sont à $472/\text{mm}^3$ (11%).

Le tableau clinique et biologique est évocateur d'une primo-infection par le cytomégalovirus (CMV), hypothèse confirmée par les résultats de la sérologie. Aucune atteinte viscérale profonde n'est retrouvée (lavage broncho-alvéolaire, fond d'œil).

L'évolution clinique est favorable en l'absence de traitement spécifique.

Par ailleurs, Monsieur LEB. présente une candidose glosso-pharyngée, traitée par TRIFLUCAN[®] (fluconazole), le faisant entrer dans le groupe IVC2 (CDC 1987), catégorie B3 (CDC 1993).

Entre août 1993 et mai 1995, l'évolution clinique est stable.. Du fait d'une hématotoxicité persistante, la posologie du RETROVIR[®] (zidovudine) est adaptée, après un recours temporaire au facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (NEUPOGEN[®], filgrastime). Concernant la prophylaxie primaire de la pneumocystose pulmonaire et de la toxoplasmose, le BACTRIM[®] (cotrimoxazole) est réintroduit en mai 1994 et les aérosols de PENTACARINAT[®] (pentamidine) sont interrompus.

En mars 1995, Monsieur LEB. est hospitalisé pour bilan de douleurs de l'hypochondre droit avec hépatomégalie douloureuse et cytolyse hépatique, sans autre anomalie clinique. L'échographie est en faveur d'une cholangite.

La scanographie abdominale met en évidence de multiples adénopathies rétro-péritonéales et une splénomégalie non spécifiques. Il n'existe pas de lésion focale hépatique.

Une ponction biopsie hépatique est réalisée. L'examen anatomopathologique du fragment de biopsie hépatique conclut à une stéatose modérée rapportée à l'infection par le VIH ou à son traitement et ne confirme pas le diagnostic de cholangite.

En décembre 1995, le traitement par BACTRIM[®] (cotrimoxazole) est interrompu en raison d'une immuno-compétence durable (CD4 supérieurs à 200/mm³ depuis 9 mois).

En février 1996, une bithérapie antirétrovirale est instaurée, associant deux analogues nucléosidiques : RETROVIR[®] (zidovudine) à la posologie de 500 mg/j, et VIDEX[®] (didanosine) à la posologie de 400 mg par jour.

En mars 1996, Monsieur LEB. est hospitalisé dans le service pour prise en charge d'une fièvre associée à une toux sèche et une altération de l'état général.

L'examen clinique met en évidence des râles crépitants des bases à l'auscultation pulmonaire. Le bilan biologique retrouve les anomalies connues (cytolyse hépatique, anémie macrocytaire). Les CD4 sont stables à 360/mm³. Il existe un syndrome inflammatoire (VS à 70/100 mm, PCR à 40 mg/l). Les LDH sont élevées (583 UI/l pour une normale inférieure à 400 UI/l). La radiographie pulmonaire objective un syndrome alvéolo-interstitiel diffus. Dans ce contexte, le diagnostic de pneumocystose pulmonaire est évoqué, confirmé par la mise en évidence de *Pneumocystis carinii* au lavage broncho-alvéolaire.

L'évolution clinique est favorable sous traitement par BACTRIM[®] (cotrimoxazole) par voie veineuse puis *per os*.

Le traitement de sortie comporte RETROVIR[®] (zidovudine), VIDEX[®] (didanosine) pour l'infection par le VIH et BACTRIM FORTE[®] (cotrimoxazole) en prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire.

Monsieur LEB. appartient alors au groupe IVC1 (CDC 1987) ou à la catégorie C3 (CDC 1993) et présente désormais un SIDA maladie.

En août 1996, les CD4 sont à 159/mm³ (10%). La charge virale (*graphique 2*), mesurée pour la première fois est à 867750 copies d'ARN/ml (soit 5.9 log₁₀ du nombre de copies). Un premier traitement comportant une antiprotéase est introduit. Il associe INVIRASE[®] (saquinavir) à la posologie de 1800 mg/j à deux analogues nucléosidiques, RETROVIR[®] (zidovudine) et VIDEX[®] (didanosine) déjà en cours.

De nombreuses modifications thérapeutiques vont alors intervenir en raison de la mauvaise réponse du patient aux traitements antirétroviraux, la charge virale restant élevée :

- En décembre 1996, la charge virale est à 591100 copies d'ARN/ml (soit 5.8 log₁₀ du nombre de copies) pour des CD4 à 320/mm³ (16%). Le traitement instauré associe INVIRASE[®] (saquinavir) à deux analogues nucléosidiques différents : EPIVIR[®] (lamivudine, à la posologie de 300 mg/j) et ZERIT[®] (stavudine, à la posologie de 80 mg/j).
- En avril 1997, la charge virale est à 259460 copies d'ARN/ml (soit 5.4 log₁₀ du nombre de copies) pour des CD4 à 520/mm³ (20%) ;

INVIRASE[®] (saquinavir) est remplacé par une autre antiprotéase, CRIVAN[®] (indinavir) à la posologie de 1200 mg/j.

- En juin 1997, alors que la charge virale est de 133650 copies d'ARN/ml (soit 5.1 log₁₀ du nombre de copies) pour des CD4 à 693/mm³ (25%), le traitement par CRIVAN[®] (indinavir) est interrompu. Une nouvelle antiprotéase est introduite : VIRACEPT[®] (nelfinavir) à la posologie de 2250 mg/j.
- En octobre 1997, la charge virale reste de 215740 copies d'ARN/ml (soit 5.3 log₁₀ du nombre de copies), une quadrithérapie est instaurée associant 2 analogues nucléosidiques : VIDEX[®] (didanosine) et ZERIT[®] (stavudine), à 2 antiprotéases : INVIRASE[®] (saquinavir) et NORVIR[®] (ritonavir).

Ce traitement est interrompu le mois suivant en raison d'une hypertriglycémie sévère (26 g/l), nécessitant la mise en route d'un traitement hypolipémiant par LIPANTHYL[®] (fénofibrate).

En décembre 1997, une quadrithérapie est de nouveau instituée, sous couvert du traitement hypolipémiant, associant deux analogues nucléosidiques, EPIVIR[®] (lamivudine, 300 mg/j) et RETROVIR[®] (zidovudine, 600 mg/j), à deux antiprotéases, NORVIR[®] (ritonavir, 800 mg/j) et INVIRASE[®] (saquinavir, 800 mg/j).

Cette association est poursuivie sans modification jusqu'en janvier 1999, avec une évolution clinique et immunologique favorable. La charge virale diminue progressivement pour atteindre 19070 copies d'ARN/ml (soit 4.3 log₁₀ du nombre de copies). Parallèlement les CD4 augmentent pour se stabiliser à une valeur supérieure à 400/mm³.

En résumé, il s'agit d'un patient âgé de 37 ans, infecté par le VIH depuis 11 ans, sous traitement antirétroviral depuis 8 ans, en SIDA maladie (groupe IVC1 (CDC 1987) ou catégorie C3 (CDC 1993)) depuis 3 ans en raison d'une pneumocystose pulmonaire, présentant une évolution immunologique favorable sous

quadrithérapie. C'est à ce stade de l'évolution qu'apparaît une volumineuse adénopathie inguinale droite indurée, fixée .

II. HISTOIRE DE LA MALADIE RECENTE.

A. Diagnostic

A l'examen clinique, Monsieur LEB. présente un état général conservé. Il pèse 64 kg (poids stable depuis plusieurs années). L'indice de Karnofsky est estimé à 90%. Le patient est apyrétique. L'examen ne retrouve pas de lésion génitale ou anale ni de plaie du membre inférieur droit pouvant expliquer la présence de cette adénopathie.

Le bilan biologique objective à l'hémogramme une anémie macrocytaire (hémoglobine à 11.7 g/dl et VGM à 104 fl) et une leuconéutropénie modérée (3870 GB/ml, dont 980 polynucléaires neutrophiles). La charge virale est de 19070 copies d'ARN/ml (soit 4.3 log10 du nombre de copies) pour un taux de CD4 de 467/mm³ (29%). Il existe une cytolysé hépatique (ALAT à 2 fois la normale, ASAT à 1.5 fois la normale). On ne retrouve pas de syndrome inflammatoire (VS à 14/31 mm, PCR inférieure à 5 mg/l). Les sérologies de la toxoplasmose et de la syphilis (TPHA et VDRL) sont négatives.

Une scanographie thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée le 4 février 1999 montrant uniquement une adénopathie inguinale droite isolée de 3 cm de grand axe. Il existe une splénomégalie modérée (14 cm de flèche) et quelques images ganglionnaires médiastinales et axillaires aspécifiques dans ce contexte.

Une biopsie-exérèse de cette adénopathie, pour examen anatomopathologique, est effectuée le lendemain.

A l'examen microscopique (*planche 1*), les différents fragments étudiés sont infiltrés en totalité sur un mode interstitiel et massif par une prolifération néoplasique lymphomateuse constituée d'éléments monotones. Les cellules, de taille moyenne, ont un noyau arrondi, discrètement anisocaryotique, à chromatine condensée et à nucléoles multiples, de taille moyenne, excentré et un cytoplasme peu abondant fortement basophile. Il existe de nombreuses figures de mitose et d'apoptose.

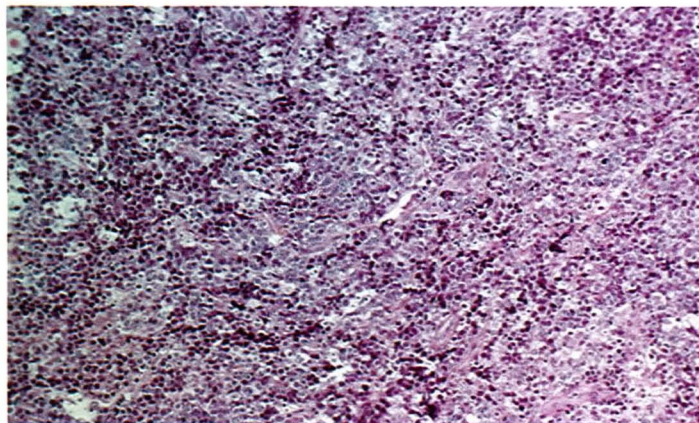
L'étude immunohistochimique révèle l'intense expression par les cellules lymphomateuses des antigènes panB (CD20 et CD79a), une expression modérée de l'antigène CD10, en l'absence de l'expression de l'antigène panT (CD3). L'anticorps MIB1 (Ki67-like) révèle un indice de prolifération élevé (100%).

La recherche de virus Epstein-Barr au sein des cellules tumorales par hybridation in situ d'hybrides EBV/EBER est positive. Environ 50% des cellules néoplasiques sont marquées.

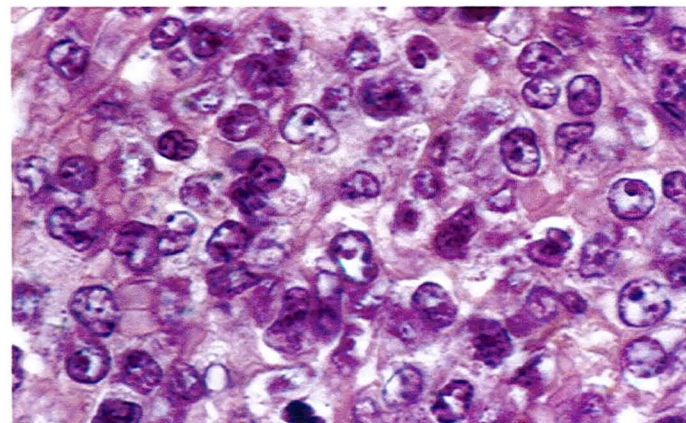
Enfin l'analyse du réarrangement des gènes des immunoglobulines retrouve un profil monoclonal.

L'ensemble de ces données permet de conclure à un lymphome malin non-hodgkinien diffus B de haut grade (classification de KIEL) ou lymphome de Burkitt diffus à petites cellules non clivées (groupe J selon la Formulation de Travail à Usage Clinique) ou lymphome de Burkitt lié au VIH de sous type morphologique Burkitt-like (classification REAL/OMS).

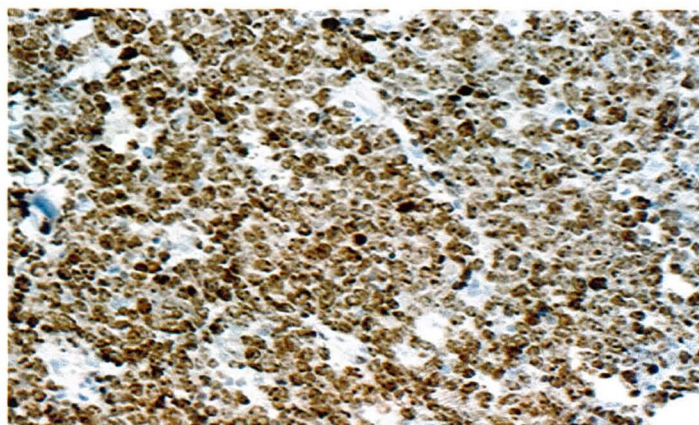
**Aspect anatomopathologique de l'adénopathie inguinale droite :
Lymphome de Burkitt associé au VIH de sous-type morphologique Burkitt-like**



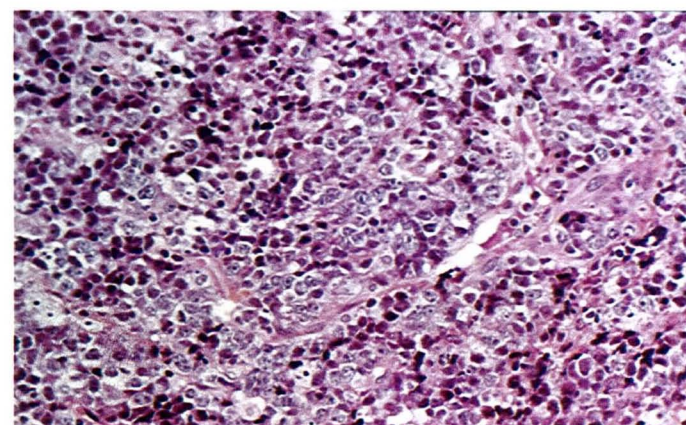
G x 20 Coloration Hématoxyline Eosine Safran



**G x 100 Coloration HES : cellules de Burkitt
et cellules de type centroblastique**



**G x 40 Mise en évidence de l'anticorps MIB1 (Ki67-like)
en immunohistochimie : indice de prolifération à 100%**



G x 40 Coloration HES

B. Bilan d'extension

Cliniquement, le syndrome tumoral se limite à la persistance d'une adénopathie inguinale droite isolée évolutive, en dépit de l'exérèse chirurgicale.

Biologiquement, les LDH sont dans les limites de la normale à 346 UI/l, la $\beta 2$ microglobuline est à 3.6 mg/l.

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire sont indemnes de toute infiltration lymphomateuse.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien d'aspect cytologique normal.

La scanographie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne d'évaluation préthérapeutique retrouve la persistance d'une masse tumorale ganglionnaire inguinale droite mesurant 5 cm de grand axe.

La scanographie encéphalique est normale.

Au terme de ce bilan d'extension, Monsieur LEB. présente un lymphome de Burkitt étendu, sans atteinte neuro-méningée ni médullaire. Le lymphome est considéré comme étendu bien qu'il soit anatomiquement localisé pour plusieurs raisons. En effet, il persiste un résidu ganglionnaire tumoral évolutif en dépit du geste chirurgical et il existe de nombreuses adénopathies aspécifiques que l'on ne peut négliger dans ce contexte. De plus, le patient présente un terrain d'immunodéficience sous-jacent lié à son infection par le VIH.

C. Traitement

Le traitement, entrepris dans le service de Médecine A (Pr LEDERLIN), consiste en une polychimiothérapie spécifique du lymphome de Burkitt (protocole LMBA 95) incluant une prophylaxie neuro-méningée réalisée à toutes les phases du traitement.

Le schéma thérapeutique comporte 6 cures de chimiothérapie réparties en 4 phases successives (*annexe 1*) :

- une phase de cytoréduction initiale de type COP, débutée le 4 mars 1999,
- une phase d'induction associant 2 cures de type COPADM réalisées respectivement le 12 mars et le 29 mars 1999,
- une phase de consolidation comprenant 2 cures de type CYM réalisées respectivement le 19 avril et le 10 mai 1999, toutes deux suivies systématiquement d'un traitement par facteur de croissance hématopoïétique (filgrastime, NEUPOGEN[®]) par voie sous cutanée,
- un cycle de fin de traitement utilisant les mêmes molécules qu'à la phase d'induction mais à doses moindres, effectué le 3 juin 1999.

La guérison clinique est obtenue à l'issue de la 2^{ème} cure de type COPADM, avec la disparition du syndrome tumoral ganglionnaire inguinal droit.

Le traitement antirétroviral est interrompu durant chacune des 3 premières cures de chimiothérapie en raison de la toxicité hématologique de ces deux types de traitement. Il est interrompu de manière durable en avril 1999 en raison du risque accru de survenue de résistances virales au traitement en cas de prises discontinues.

D. Evolution

1 Complications immédiates liées à la chimiothérapie

La chimiothérapie entraîne successivement trois épisodes de neutropénie fébrile en mars, avril et juin 1999. Ces épisodes sont d'évolution favorable sous traitement comportant :

- une antibiothérapie à large spectre, probabiliste (en l'absence de documentation bactériologique) associant TAZOCILLINE[®] (pipéracilline et tazobactam) et AMIKLIN[®] (amikacine) ou NETROMYCINE[®] (nétilmicine)
- un facteur de croissance hématopoïétique (NEUPOGEN[®], filgrastime).

2 Evolution du lymphome de Burkitt

A l'issue du traitement, en juillet 1999, l'examen clinique ne retrouve aucun syndrome tumoral. La scanographie corps entier d'évaluation post thérapeutique ne montre aucune localisation lymphomateuse. Monsieur LEB. est considéré comme étant en rémission complète de son lymphome de Burkitt.

La surveillance hématologique clinique trimestrielle ainsi que les différentes scanographies réalisées depuis confirment l'absence de récurrence tumorale. Monsieur LEB. est à ce jour, 17 mois après la fin du traitement, toujours en rémission complète de son lymphome de Burkitt.

3 Evolution de l'infection par le VIH

A l'issue de la chimiothérapie, alors que le traitement antirétroviral a été interrompu depuis 3 mois, Monsieur LEB. présente un statut immunologique très altéré : charge virale à 600000 copies d'ARN/ml (soit 5.8 log₁₀ du nombre de copies) pour un taux de CD4 à 129/mm³ (10%).

Après génotypage de la souche HIV majoritaire dans le plasma du patient, un nouveau traitement est instauré fin juillet 1999 associant ZERIT[®] (stavudine 80 mg/j) , VIDEX[®] (didanosine 400 mg/j), et un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase, VIRAMUNE[®] (névirapine 400 mg/j).

L'évolution immunologique est favorable avec nette régression de la charge virale (4580 copies d'ARN/ml, soit 3.7 log₁₀ du nombre de copies, après un mois de traitement pour un taux de CD4 à 152/mm³ soit 11%).

En septembre 1999, l'examen clinique met en évidence une tuméfaction rétromamelonnaire droite. L'échographie réalisée montre un épaissement de la plaque mamelonnaire droite qui fait l'objet d'une cytoponction à l'aiguille. L'analyse cytologique de celle-ci étant peu contributive, une microbiopsie est réalisée, dont l'examen anatomopathologique conclut à une hyperplasie fibro-épithéliale mammaire à type de gynécomastie, sans caractère de malignité. Une simple surveillance clinique et échographique est proposée.

De septembre 1999 à novembre 2000, Monsieur LEB. présente un statut immunologique et virologique relativement stable (charge virale comprise entre 12500 et 43900 copies d'ARN/ml soit 4.1 à 4.6 log10 du nombre de copies, taux de CD4 compris entre 150 et 200/mm³). Le traitement antirétroviral n'est pas modifié. Au plan clinique, les différents examens retrouvent de banales adénopathies inguinales, axillaires. En mai 2000 apparaissent une asthénie, des douleurs et des crampes musculaires associées sur le plan biologique à des perturbations métaboliques : cytolysé hépatique d'apparition progressive, myolyse (augmentation des enzymes musculaires : CPK, LDH, aldolase). Une atteinte pancréatique biologique avec acidose métabolique apparaît secondairement. Ces anomalies seront rapportées, à défaut d'autre étiologie, aux effets indésirables du traitement antirétroviral. Celui-ci est interrompu le 24 juillet 2000. Après nouveau génotypage de la souche HIV majoritaire dans le plasma du patient, le traitement est modifié, associant 2 analogues nucléosidiques : EPIVIR[®] (lamivudine 300 mg/j) et ZIAGEN[®] (abacavir) et un analogue non nucléosidique, SUSTIVA[®] (efavirenz).

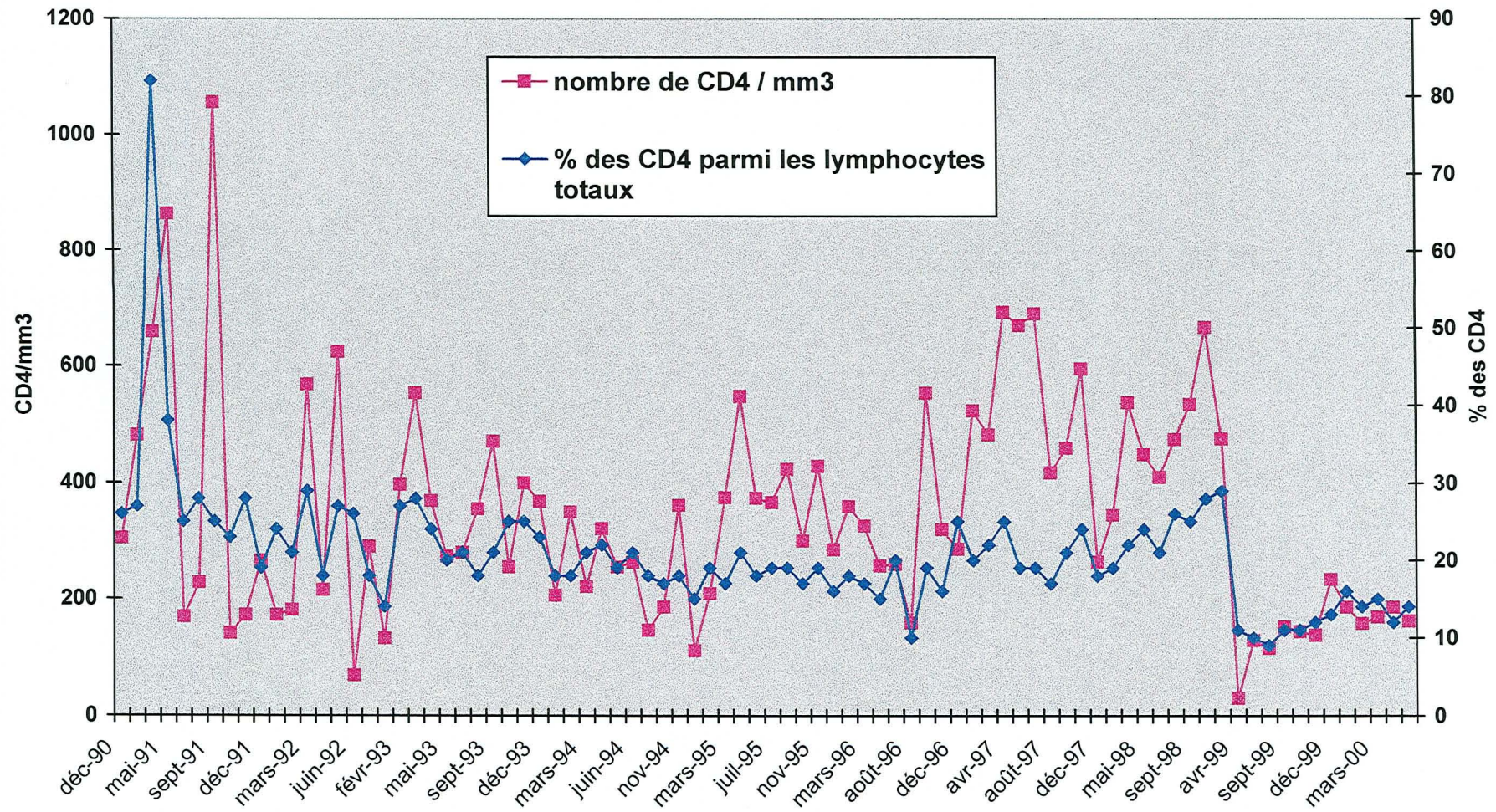
L'évolution clinique est alors favorable avec la disparition des signes musculaires. L'évolution biologique est également satisfaisante : régression des perturbations métaboliques, diminution de la charge virale (3460 copies d'ARN/ml soit 3.5 log10 du nombre de copies pour des CD4 à 162/mm³ soit 14% le 31 août 2000).

L'examen, lors de la dernière consultation, le 3 novembre 2000, est toujours sans particularité.

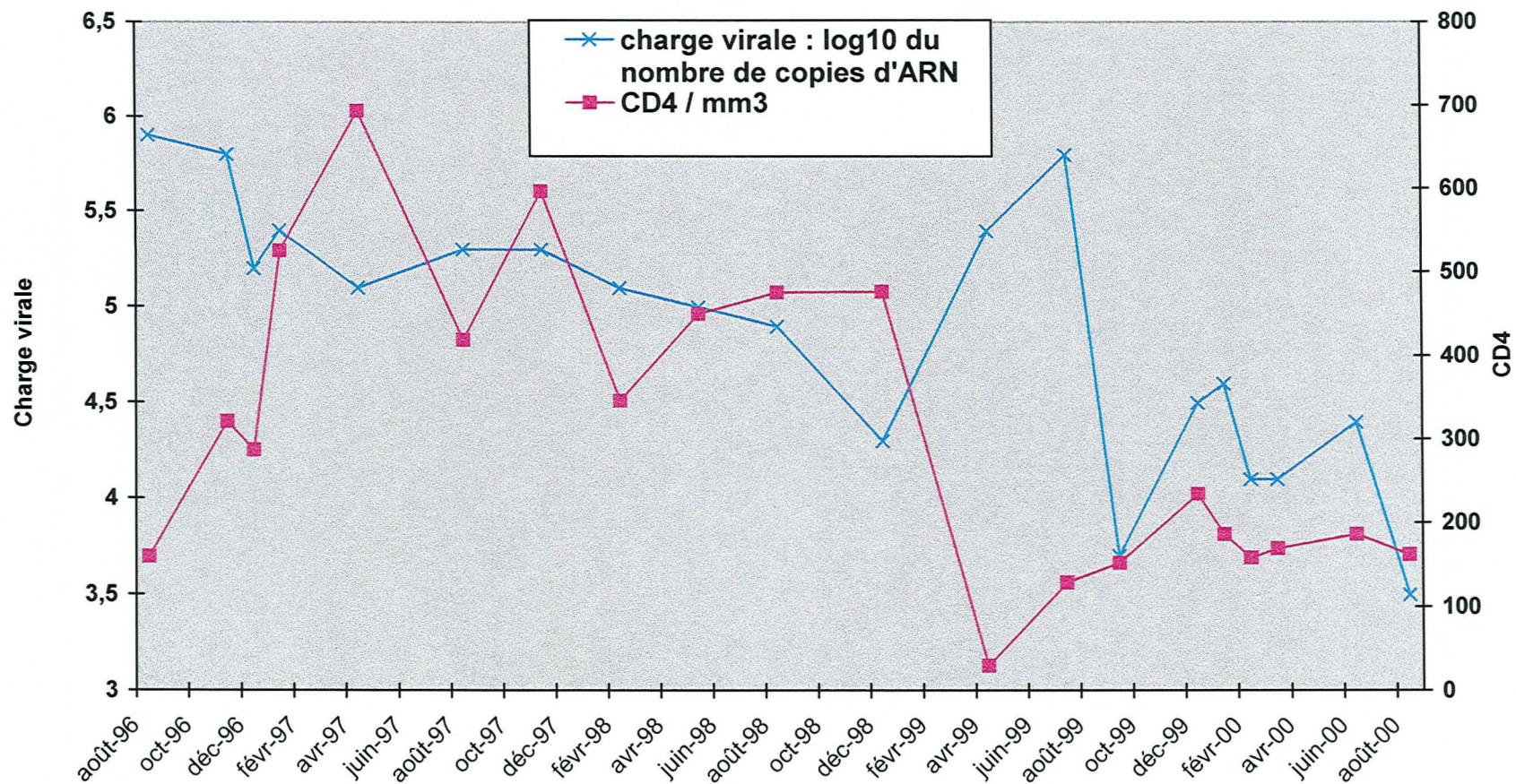
III CONCLUSION

Monsieur LEB., infecté par le VIH depuis 1988, traité depuis 1990, en SIDA maladie depuis 1996 en raison d'une pneumocystose pulmonaire, sous trithérapie depuis août 1996, a présenté en janvier 1999, après onze ans d'évolution de son infection par le VIH, un lymphome de Burkitt de localisation ganglionnaire inguinale droite unique, traité avec succès par une séquence de polychimiothérapie et pour lequel il est considéré en rémission complète dix-sept mois après la fin du traitement. Monsieur LEB. présente un état immunitaire stable (CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$) mais altéré depuis la fin du traitement de son lymphome.

Graphique 1 : Evolution du taux et du pourcentage de lymphocytes CD4



Graphique 2 : Evolution de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4



DEUXIEME PARTIE
LE LYMPHOME DE BURKITT

I INTRODUCTION. HISTORIQUE

Le lymphome de Burkitt a été décrit pour la première fois en 1958 par Denis BURKITT (12), chirurgien anglais travaillant en Ouganda. Celui-ci constate la survenue très fréquente de lymphosarcomes de la mâchoire chez l'enfant africain.

L'étude de ce lymphome révèle rapidement certains traits caractéristiques :

- il survient dans des zones géographiques et climatiques particulières, correspondant à des zones d'endémie palustre,
- il présente des caractéristiques cliniques et histo-morphologiques distinctes des autres lymphomes malins non hodgkiniens,
- il répond de manière spectaculaire à la chimiothérapie, ce seul traitement pouvant suffire à la guérison.

En 1964, Epstein et Barr isolent au sein de cellules tumorales issues de lymphome de Burkitt un nouveau virus appartenant à la famille des *Herpes viridae*, auquel ils donneront leur nom : un lien étroit est établi entre ce virus et le lymphome de Burkitt de l'enfant africain.

En 1969 (121), l'OMS définit le lymphome de Burkitt comme une entité anatomopathologique à part entière caractérisée par un type prédominant de cellules tumorales.

Selon ces critères morphologiques, des cas de lymphomes de Burkitt sont diagnostiqués aux Etats-Unis et en Europe. Ces tumeurs présentent cependant des différences par rapport aux lymphomes de Burkitt africains :

- une présentation clinique différente,
- une moindre association avec l'EBV,
- l'absence de caractère endémique.

On distingue alors deux types de lymphome de Burkitt :

- le lymphome de Burkitt endémique, africain,
- le lymphome de Burkitt sporadique.

Par la suite, la connaissance du lymphome de Burkitt a été renforcée par les données de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire. En effet, qu'ils soient endémiques ou sporadiques, ces lymphomes présentent le même immunophénotype ainsi que des translocations chromosomiques spécifiques, impliquant le locus de l'oncogène c-myc et les gènes codant pour les chaînes des immunoglobulines.

Au début des années 80, l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans les pays occidentaux est modifiée par l'émergence de l'infection par le VIH. On constate une augmentation de la fréquence de ces lymphomes au sein de la population infectée par le VIH qui constitue une nouvelle source d'étude pour ce lymphome.

Enfin, plus récemment, le terme de Burkitt-like a été utilisé pour définir des lymphomes d'aspect morphologique plus hétérogène. Ce type de lymphome, décrit initialement chez des patients immunocompétents puis retrouvé fréquemment chez les patients infectés par le VIH, a fait l'objet de controverses entre cliniciens et pathologistes, pour tenter de déterminer s'il constitue ou non une variante morphologique du lymphome de Burkitt. La classification OMS (47) publiée en 1999 considère effectivement ces lymphomes comme des variants morphologiques du lymphome de Burkitt.

Dans une première partie, nous décrirons la place du lymphome de Burkitt au sein des différentes classifications successives des syndromes lymphoprolifératifs. Puis nous reviendrons sur les principales caractéristiques du lymphome de Burkitt chez le sujet immunocompétent. Enfin, à travers notre revue de la littérature, nous étudierons quels sont les aspects de ce lymphome au cours de l'infection par le VIH.

II LE LYMPHOME DE BURKITT DANS LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS. (45, 52, 116, 123)

Plusieurs classifications histologiques des lymphomes ont été utilisées, régulièrement modifiées ou remises en question en fonction de l'évolution des connaissances et de la mise en évidence de nouvelles entités anatomopathologiques ou cliniques.

Initialement, la classification des lymphomes était purement morphologique. En revanche, les dernières classifications (REAL publiée en 1994, de l'OMS publiée fin 1999) tiennent compte de l'ensemble des caractéristiques des syndromes lymphoprolifératifs : morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et cliniques. La classification OMS (47) semble répondre à deux objectifs :

- être reproductible d'un pathologiste à l'autre,
- correspondre à une réalité clinique.

Désormais, elle devrait être la seule utilisée afin d'améliorer la communication entre les différentes disciplines, favorisant ainsi la prise en charge des syndromes lymphoprolifératifs comme la conduite de nouvelles recherches à leur sujet.

Cependant, toutes les études concernant le lymphome de Burkitt publiées jusqu'à présent se réfèrent aux classifications histologiques antérieures. La terminologie utilisée concernant ce lymphome est donc très variable dans la littérature. Pour cette raison, il nous est apparu nécessaire, comme cela a été fait récemment par CARBONE (17), d'insister dans ce chapitre sur ce point.

- Dans la classification de RAPPAPORT, publiée en 1966, le lymphome de Burkitt est inclus dans le groupe des lymphomes indifférenciés.

- En 1981 (122), la Formulation de travail à Usage Clinique (« Working Formulation ») désigne le lymphome de Burkitt sous le terme de lymphome à petites cellules non clivées, catégorie qui fait partie des lymphomes de haut grade de malignité et qui comprend deux formes morphologiques :

- le lymphome « de Burkitt » qui présente les stricts critères morphologiques du lymphome de Burkitt défini par l'OMS en 1969,
- et le lymphome « non-Burkitt » caractérisé par l'hétérogénéité des cellules qui le composent.

- Dans la classification de KIEL (1978) réactualisée en 1988, les lymphomes de Burkitt sont isolés et font partie des lymphomes B de haut grade de malignité. LENNERT (49) parle alors de lymphome à petites cellules non clivées sans différenciation plasmoblastique pour le lymphome de Burkitt, et de lymphome à petites cellules non clivées avec différenciation plasmoblastique pour la forme « non-Burkitt ».

- En 1994, la classification REAL (46) regroupe, au sein d'une entité provisoire appelée « lymphome de Burkitt-like », les lymphomes à petites cellules non clivées « non Burkitt », également appelés lymphomes de Burkitt avec différenciation plasmoblastique. Cette catégorie inclut de plus un groupe de lymphomes, classiquement décrits au cours de l'infection par le VIH, qui présentent des caractéristiques morphologiques intermédiaires entre ces lymphomes dits « non-Burkitt » et les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Enfin, la récente classification OMS (47) associe le lymphome de Burkitt et le lymphome de Burkitt-like, qui sont en pratique traités tous deux de façon similaire, au sein d'un même groupe.

Ce groupe présente en fait :

- 3 aspects morphologiques distincts :
 - le lymphome de Burkitt classique,
 - deux variantes morphologiques :
 - le lymphome de Burkitt-like,
 - le lymphome de Burkitt avec différenciation plasmoblastique.
- 3 sous-types clinique et génétiques :
 - le lymphome de Burkitt endémique,
 - le lymphome de Burkitt sporadique,
 - le lymphome de Burkitt associé aux immunodéficiences.

Le critère majeur pour le diagnostic des lymphomes de Burkitt et de ses formes variantes est l'existence du réarrangement et de la dérégulation du proto-oncogène c-myc, qui entraîne la progression de toutes les cellules tumorales dans le cycle cellulaire. Lorsque les analyses cytogénétiques ne sont pas possibles, le meilleur critère traduisant la présence du réarrangement de c-myc est l'indice de prolifération tumorale, mesuré grâce à l'expression de l'antigène Ki67 (grâce à l'anticorps MIB1) qui doit être supérieur à 99%.

Ainsi, dans notre travail, nous utiliserons les termes de lymphome de Burkitt classique et de lymphome de Burkitt variant pour caractériser les différentes entités morphologiques décrites tout particulièrement dans le SIDA.

III. LE LYMPHOME DE BURKITT EN DEHORS DE L'INFECTION PAR LE VIH

A. Epidémiologie (17, 20, 68,74, 107, 110, 120)

Il s'agit du lymphome de l'enfant le plus fréquent dans le monde.

Le lymphome de Burkitt dit endémique s'observe en Afrique et en Nouvelle Guinée. Son incidence varie de 2,2 à 3,8 cas pour 100 000 habitants, touchant chaque année 5 à 15 enfants de moins de 16 ans pour 100 000. Il représente 50% des cancers de l'enfant en Afrique équatoriale.

En Afrique tropicale, la région de plus forte incidence, zone chaude et humide, s'étend entre le sud de l'équateur et une ligne située à 10-15° de latitude nord. En dehors de l'Afrique, le lymphome de Burkitt endémique est observé dans des régions présentant des conditions climatiques et géographiques similaires : il est peu décrit à des altitudes supérieures à 1500 mètres, et n'est jamais décrit dans des régions arides ou froides.

Ces régions où le lymphome de Burkitt survient avec une forte incidence correspondent à des zones d'endémie palustre.

Dans les pays occidentaux, le lymphome de Burkitt est dit sporadique. Il représente une faible part des cancers de l'enfant mais 30 à 50% des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant.

En revanche, chez l'adulte en dehors de l'infection par le VIH, le lymphome de Burkitt représente moins de 5% des lymphomes et son incidence serait de 0,13 cas pour 100 000 hommes et 0,03 cas pour 100 000 femmes.

Le lymphome de Burkitt, qu'il soit endémique ou sporadique survient avec une plus grande fréquence chez les garçons :

- Sex ratio de 2/1 en zone endémique (3/1 pour les tumeurs de la mâchoire)
- Sex ratio de 3/1 pour la forme sporadique.

Enfin l'âge de survenue se situe entre 5 et 10 ans (rarement après 15 ans), en région dite endémique, et dans les deux premières décennies de la vie pour la forme sporadique.

B. Données anatomopathologiques

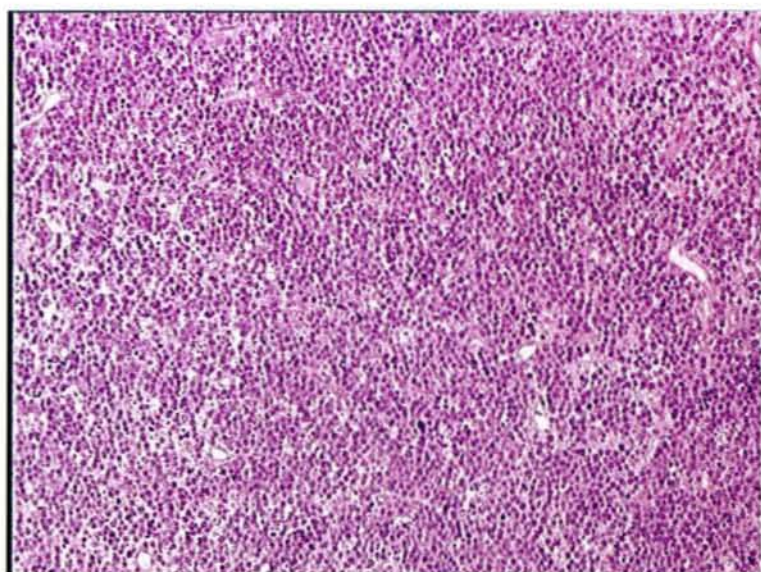
Le lymphome de Burkitt classique présente un aspect morphologique, immunophénotypique, cytogénétique caractéristique, que ce soit dans sa forme clinique endémique ou dans sa forme sporadique.

1 Aspect morphologique (18, 107, 120, 121)

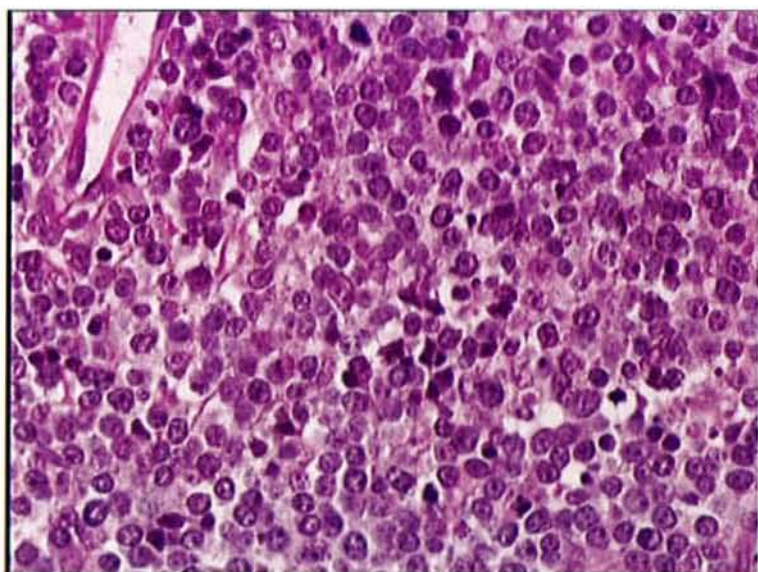
Il s'agit d'une prolifération monomorphe, homogène, d'architecture diffuse. Les cellules tumorales sont cohésives, mêlées à de nombreux macrophages réactionnels isolés, à cytoplasme rempli de corps tingibles ou « corps apoptotiques », réalisant ainsi l'aspect classique en « ciel étoilé » . Cet aspect n'est pas pathognomonique, mais il est presque toujours rencontré dans le lymphome de Burkitt (*planche 2*).

Les cellules sont de taille moyenne, présentant un noyau arrondi ou ovalaire aux contours réguliers, de la même taille ou plus petit que celui des macrophages réactionnels, avec une membrane nucléaire bien visible.

Au sein des noyaux, la chromatine est immature avec un aspect réticulé, comportant quelques nucléoles (2 à 5) de petite taille, bien visibles, basophiles, en position centrale ou distribués au hasard.



Lymphome de Burkitt, coloration HES faible grossissement
Cellules tumorales cohésives mêlées à des macrophages réactionnels :
aspect en "ciel étoilé"



Lymphome de Burkitt, coloration HES fort grossissement
Cellules tumorales de taille moyenne présentant un noyau arrondi,
régulier renfermant quelques nucléoles de petite taille, basophiles, et
un cytoplasme très basophile peu abondant

Le cytoplasme est très basophile, d'abondance moyenne voire faible. Il renferme des vacuoles lipidiques sur les étalements cytologiques.

L'activité proliférative est particulièrement élevée, les mitoses étant fréquentes. De nombreuses cellules apoptotiques s'y associent.

2 Immunophénotype (17, 74, 75, 86)

Les études immunohistochimiques ont permis de démontrer que les cellules du lymphome de Burkitt exprimaient les antigènes de différenciation des cellules de la lignée B : CD19, CD20, CD22, CD79a ainsi que CD10, en l'absence d'expression des antigènes de différenciation de la lignée T (CD3, CD5, CD7...).

Le lymphome de Burkitt représente le premier syndrome lymphoprolifératif reconnu comme ayant un phénotype B monotypique caractérisé par l'expression à la surface des cellules tumorales d'une immunoglobuline de surface, le plus souvent une Ig M complète, plus rarement une chaîne lourde ou une chaîne légère isolée (κ plus fréquemment que λ).

Par ailleurs, les cellules tumorales expriment exceptionnellement la molécule CD21 qui constitue un récepteur pour la fraction C3d du complément et pour la glycoprotéine d'enveloppe de l'EBV.

Enfin, les cellules tumorales expriment peu les molécules d'adhésion ICAM-1 (CD54), LFA-1 (CD11a/CD18), LFA-3 (CD58) et les molécules d'histocompatibilité de classe I mais ceci n'a pas d'implication diagnostique en pratique. Elles n'expriment pas les marqueurs d'activation CD23, CD30, CD39.

3 Anomalies cytogénétiques et moléculaires (6, 17, 21, 27, 31, 70, 74, 89)

Le lymphome de Burkitt, qu'il soit endémique ou sporadique est caractérisé par des translocations chromosomiques spécifiques. Ces translocations impliquent toutes une région q24 du chromosome 8, connue pour être porteuse du proto-oncogène c-myc, et les gènes codant pour les chaînes des immunoglobulines, gènes situés sur les chromosomes 2, 14 et 22. Trois translocations sont donc décrites :

- la translocation t(8,14)(q24;q32) : c'est la translocation la plus fréquente, retrouvée dans 80% des lymphomes de Burkitt. Dans cette translocation, le proto-oncogène est déplacé du chromosome 8 au chromosome 14, en amont du gène codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines.
- 2 translocations dites variantes : t(8,22)(q24;q11 ou q12) et t(2,8)(p12;q24). Dans ces translocations, le proto-oncogène c-myc est recombiné au gène codant pour la partie constante de la chaîne légère des immunoglobulines, située sur le chromosome 2 pour la chaîne κ et le chromosome 22 pour la chaîne λ .

Ces translocations aboutissent donc toutes au réarrangement et à la dérégulation du proto-oncogène c-myc qui est surexprimé, favorisant la prolifération tumorale.

Il existe cependant des différences entre la forme endémique et la forme sporadique concernant les points de cassure chromosomique au niveau des chromosomes 8 et 14.

Les lymphomes de Burkitt sont également associés dans 30 à 40% des cas à des mutations, ou des délétions au niveau du gène p53 suppresseur de tumeur aboutissant à son inactivation. Le gène suppresseur de tumeur est un agent majeur dans la régulation du cycle cellulaire.

4 Association avec l'EBV (73, 74, 75, 81)

Dans la forme endémique, il existe une fréquente association du lymphome de Burkitt avec l'EBV. En effet, la présence du génome de l'EBV au sein des cellules tumorales est retrouvée dans 95% des cas.

En revanche, dans les formes sporadiques, la présence de l'EBV n'est retrouvée que dans 15 à 30% des tumeurs.

C. Physiopathologie (17, 74)

Les grands événements de la lymphomagenèse du lymphome de Burkitt sont mieux connus. De nombreux facteurs, voire acteurs, interviennent, interagissant de manière étroite : il s'agit des facteurs environnementaux, du virus Epstein-Barr et des anomalies cytogénétiques et moléculaires.

Les interactions sont telles que l'ordre d'enchaînement des différentes étapes est encore discuté.

Le mécanisme de la lymphomagenèse n'est pas univoque puisque si certains événements sont communs à la forme endémique et à la forme sporadique, d'autres n'interviennent pas dans la physiopathologie du lymphome de Burkitt sporadique.

Schématiquement, le contingent des cellules précurseurs des lymphocytes B serait, suite à une stimulation antigénique (paludisme, EBV), le siège d'une expansion polyclonale qui favoriserait la survenue d'une translocation chromosomique entraînant la dérégulation de c-myc, responsable de la transformation lymphomateuse, de la sélection puis de l'expansion d'un clone malin B.

1 Facteurs liés à l'environnement (53)

Nous l'avons vu, le lymphome de Burkitt endémique :

- survient dans des zones d'endémie palustre,
- est très fréquemment associé à l'EBV (retrouvé dans 95% des tumeurs),
- survient chez des patients très jeunes.

Ceci suggère fortement l'implication de conditions environnementales dans la lymphomagenèse. L'infection palustre dans ce contexte pourrait avoir les conséquences suivantes :

- pour certains auteurs, elle pourrait constituer une stimulation antigénique à l'origine de l'expansion du compartiment des cellules précurseurs B. L'étape moléculaire et l'infection par l'EBV surviendraient dans un deuxième temps.
- pour d'autres, elle pourrait favoriser l'expansion polyclonale de lymphocytes B préalablement infectés par l'EBV en entraînant une baisse de l'immunosurveillance T. Ces cellules seraient ensuite le siège des altérations géniques.

2 Le virus Epstein Barr

a) Rappels (53, 94, 95)

Le pouvoir oncogène du virus Epstein-Barr est connu de longue date : in vitro, il peut immortaliser des lymphocytes B humains infectés.

Son implication dans de nombreuses pathologies cancéreuses a été démontrée par la suite : lymphome de Burkitt, syndrome lymphoprolifératif des immunodéprimés, maladie de Hodgkin, carcinome nasopharyngé.

Son rôle dans la pathogénie du lymphome de Burkitt endémique est majeur, intervenant à de nombreuses étapes différentes. En revanche, il n'intervient qu'exceptionnellement dans la lymphomagenèse des formes sporadiques.

Le virus Epstein-Barr, virus à ADN, appartient à la famille des *Herpes viridae*. C'est un virus ubiquitaire (90% de la population mondiale adulte a rencontré l'EBV), capable d'infecter les cellules épithéliales de l'oropharynx, qui sont le siège de la réplication virale, et les lymphocytes B via la molécule CD21.

Le compartiment lymphoïde où l'EBV est à l'état de latence constituerait le réservoir principal, les cellules B infectées par l'EBV persistant dans le tissu hématopoïétique, au sein d'une fraction minime de la population cellulaire lymphoïde. Ces cellules sont contrôlées par les lymphocytes T cytotoxiques et expriment les protéines de latence de l'EBV qui constituent des épitopes pour les cellules T.

La rupture de l'équilibre hôte-virus (diminution de l'immunosurveillance T), observée dans les déficits immunitaires, va entraîner le développement non contrôlé d'une prolifération de lymphocytes B infectés par l'EBV.

Dans les cellules B infectées par l'EBV de façon latente, le génome de l'EBV est maintenu sous forme épisomale et les protéines de latence vont être exprimées. Il s'agit de 6 protéines nucléaires (EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3A, EBNA 3B, EBNA 3C et EBNA LP) et de 3 protéines membranaires (LMP 1, LMP 2A et LMP 2B). Deux ARN nucléaires sont également exprimés : EBER 1 et EBER 2.

In vitro, 3 types de latences sont décrites selon le type de protéines virales exprimées par les cellules infectées :

- la latence de type I, où seule EBNA 1 est exprimée,
- la latence de type II, caractérisée par l'expression de EBNA 1 et de LMP1,
- la latence de type III, où toutes les protéines sont exprimées.

Les ARN EBER1 et EBER 2 sont toujours exprimés quel que soit le type de latence.

La signification précise de ces différents type de latence n'est pas encore élucidée mais :

- les protéines EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3A, EBNA 3C et EBNA LP ont un rôle dans l'immortalisation lymphocytaire,
- LMP 1 est connue pour ses propriétés transformantes oncogéniques et prolifératives (en association avec EBNA 2),

- la latence de type III est corrélée à la fréquente expression par les cellules infectées de molécules d'adhésion (ICAM 1, LFA 1, LFA 3) et de molécules d'activation (CD23, CD39).

A l'occasion d'une réactivation (baisse de l'immunosurveillance), le virus va pouvoir entamer son cycle lytique, phase de réplication virale conduisant à l'expression de l'antigène immédiat ZEBRA (qui est déterminant pour l'entrée dans le cycle lytique), de l'antigène précoce EA, et d'antigènes tardifs VCA, MA. Le cycle lytique est le plus souvent létal pour les cellules et il est souvent abortif (conduisant seulement à la formation de l'antigène ZEBRA).

b) Implications de l'EBV dans la genèse du lymphome de Burkitt endémique (73)

L'EBV serait plutôt un cofacteur que l'inducteur de la prolifération lymphomateuse. Les cellules tumorales infectées par l'EBV expriment une latence de type I où seule la protéine EBNA 1 est exprimée. Ce phénotype de latence est associé, nous l'avons vu, à une diminution de l'expression des molécules d'adhésion ainsi que des antigènes d'activation B.

Ces molécules sont nécessaires à la réponse immunitaire cytotoxique. Ainsi, par ce biais, les lymphocytes B transformés échapperaient à l'immunosurveillance, ce qui favoriserait indirectement la prolifération tumorale.

De plus, il semble maintenant établi que l'infection par l'EBV précède la prolifération d'un clone malin. En effet, et ce de manière très schématique, le virus persiste dans chaque cellule cible sous une forme latente épisomale unique, spécifique à chaque cellule. L'analyse de l'ADN viral au sein des cellules tumorales infectées d'un même lymphome montre le caractère clonal de cet ADN, suggérant ainsi qu'une cellule infectée s'est transformée et non le contraire.

Par ailleurs, les cellules tumorales expriment rarement l'antigène CD21, récepteur pour l'EBV, et in vitro, il est très difficile d'infecter des cellules lymphomateuses par l'EBV.

Enfin, l'EBV intervient également, nous allons le voir, à l'étape moléculaire de la transformation lymphomateuse.

3 Anomalies cytogénétiques et moléculaires (6, 27, 89, 106)

L'expansion polyclonale du compartiment des cellules précurseurs B augmente le risque de survenue d'événements géniques comme les translocations chromosomiques t(8,14)(q24;q32), t(8,22)(q24;q11 ou q12), t(2,8)(p12;q24), qui impliquent toutes le locus de l'oncogène c-myc sur le chromosome 8, et les gènes codant pour les immunoglobulines.

Le lymphome de Burkitt endémique et le lymphome de Burkitt sporadique ne présentent pas le même type de translocation t(8,24).

Dans la forme sporadique, le point de cassure sur le chromosome 8 intéresse le gène c-myc même, c'est-à-dire la région du premier intron - premier exon ou les régions adjacentes. Le fragment c-myc va être recombiné sur le chromosome 14 à la région S μ du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH). Ce type de translocation survient dans les cellules pré-B à un moment tardif de leur développement (au moment de la commutation isotypique, phénomène tardif du réarrangement des gènes des immunoglobulines). Cette translocation aboutirait à la dérégulation de c-myc.

Dans la forme endémique, le point de cassure sur le chromosome 8 survient à distance de c-myc. Le fragment c-myc tronqué de façon grossière est recombiné sur le chromosome 14 à la région J du gène IgH. Ce type de translocation survient à un stade précoce du développement des lymphocytes B (au moment du réarrangement VD-J du gène des immunoglobulines). Cette translocation n'est pas suffisante pour déclencher l'activation de c-myc et l'intervention de l'EBV pourrait être nécessaire à ce niveau.

Dans chaque type de translocation, le fragment c-myc est placé sous le contrôle de séquences activatrices du gène IgH, ce qui entraîne sa dérégulation et sa surexpression. Or il semble que l'EBV, par l'intermédiaire de la protéine EBNA 1, puisse augmenter le rôle des séquences activatrices et favoriser la dérégulation de c-

myc. Ainsi, l'EBV collaborerait avec les translocations chromosomiques dans l'activation de c-myc.

D Aspects cliniques (1, 18, 68, 74, 82, 107, 120)

1 Modes de présentation clinique

Le lymphome de Burkitt est caractérisé classiquement par de volumineuses tumeurs à croissance très rapide, le plus souvent extra-ganglionnaires, pouvant être multiples au moment du diagnostic.

Les localisations anatomiques les plus fréquemment rencontrées varient selon qu'il s'agit de la forme endémique ou de la forme sporadique :

Dans sa forme endémique, le lymphome de Burkitt se manifeste le plus souvent par une atteinte de la mâchoire (dans 60 à 80% des cas selon les séries) : atteinte maxillaire, mandibulaire souvent multiple et/ou bilatérale. Dans cette localisation, le pic d'incidence est plus précoce, maximum à l'âge de 3 ans.

Une atteinte orbitaire peut être retrouvée (10% des cas), soit consécutive à une atteinte maxillaire, soit isolée.

L'atteinte abdominale est également très fréquente (50 à 60 % des cas selon les séries), représentant la deuxième localisation en fréquence de la maladie après la mâchoire. Il s'agit le plus souvent de tumeurs ovariennes ou atteignant les structures rétro-péritonéales (reins notamment), ainsi que de lésions intestinales ou épiploïques. L'atteinte abdominale semble souvent associée à d'autres localisations, en particulier faciales.

L'atteinte du système nerveux central est classique (35% des cas), le plus souvent par contiguïté. Il s'agit :

- dans 20% des cas, de méningites carcinomateuses, et/ou d'atteinte des paires crâniennes en particulier des nerfs oculomoteurs et du nerf facial,

- dans 15% des cas, d'épidurites lymphomateuses pouvant être responsable de paraplégies,
- l'atteinte cérébrale est exceptionnelle.

L'envahissement de la moelle osseuse survient dans seulement 7% des cas même lors des rechutes.

L'atteinte ganglionnaire périphérique est rare (4% des cas).

D'autres localisations ont été décrites : os longs, testicules, thyroïde, glandes salivaires, peau, seins, séreuses (plèvre).

Dans sa forme sporadique, le lymphome de Burkitt se manifeste le plus souvent par une atteinte abdominale (70 à 90% des cas selon les séries), particulièrement de la région iléo-caecale, se développant aux dépens des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques. Des atteintes ovariennes, rénales, rétro-péritonéales sont également retrouvées. Ces tumeurs abdominales peuvent être associées à un épanchement péritonéal et être à l'origine de volumineuses masses palpables ou de complications à l'origine du diagnostic : occlusions, hémorragies, perforations digestives.

Les tumeurs de la face sont beaucoup plus rares que dans le lymphome de Burkitt endémique (8 à 20% des cas).

L'atteinte ganglionnaire superficielle est plus fréquente : 13 à 30% des cas.

L'atteinte du système nerveux central est, par contre, moins fréquente : méningite carcinomateuse et/ou atteinte des paires crâniennes dans environ 15% des cas, épidurites avec compression médullaire rares. C'est un site fréquent de rechute.

En revanche, l'envahissement médullaire est présent au moment du diagnostic dans environ 20% des cas (jusqu'à 60% des cas dans certaines séries), et quasi-constant lors des rechutes. L'infiltration médullaire peut aller jusqu'à une franche formule leucémique de type leucémie aiguë lymphoblastique de type 3 (LAL 3).

Des épanchements pleuraux sont décrits dans 20% des cas, parfois associés à une ascite.

Les autres localisations décrites sont nombreuses : os, testicules, pharynx, médiastin...

2 Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic du lymphome de Burkitt est anatomopathologique, basé sur l'examen histologique d'une biopsie de la masse tumorale (ganglionnaire ou non, superficielle ou profonde), pouvant nécessiter un repérage scanographique, une endoscopie voire une laparotomie.

Le bilan d'extension de la maladie comporte

- un examen clinique exhaustif. Il recherchera l'existence de signes généraux (amaigrissement de plus de 10% du poids corporel depuis 6 mois, fièvre supérieure à 38°C depuis au moins 2 semaines, sueurs nocturnes profuses). Il évaluera l'état d'activité du patient selon l'échelle d'activité de l'«Eastern Cooperative Oncolgy Group» (*annexe 2*), ou l'indice de Karnofsky. Il recherchera les signes et symptômes attribuables à une atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire.
- une scanographie cervico-thoraco-abdominale permettant de diagnostiquer les lésions profondes et d'évaluer leur importance,
- une biopsie ostéo-médullaire recherchant un envahissement de la moelle osseuse. En cas d'infiltration médullaire franche, cet examen peut suffire au diagnostic et éviter le recours à une biopsie chirurgicale.
- une ponction lombaire recherchant une atteinte méningée,
- les dosages biologiques des LDH, de la $\beta 2$ microglobuline, de l'uricémie, de l'uraturie, permettant d'évaluer l'importance de la masse tumorale et sa cinétique de prolifération,
- la recherche de troubles métaboliques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, insuffisance rénale, acidose lactique, ...) pouvant traduire un syndrome de lyse tumorale.

3 Facteurs pronostiques et classifications anatomo-cliniques

Dans le cadre du lymphome de Burkitt, la classification de ANN ARBOR est mal adaptée du fait de la prédominance des localisations extra-ganglionnaires.

De nombreuses classifications anatomo-cliniques ont été proposées, les premières dès 1967, souvent modifiées par la suite. Ces différentes classifications s'appliquent plus ou moins bien selon les cas, aux formes sporadiques ou endémiques du lymphome de Burkitt.

La classification la plus utilisée est celle de MURPHY (*annexe 3*) et le protocole de traitement actuel classe les patients en trois groupes pronostiques, dérivés de la classification de MURPHY :

- Groupe A : lymphomes de Burkitt très localisés dont la tumeur unique ganglionnaire ou digestive a été réséquée, avec des LDH normales (stade 1 et 2 de MURPHY).
- Groupe B : lymphomes de Burkitt étendus sans atteinte neuro-méningée ni médullaire (stade 3 de MURPHY).
- - Groupe C : lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire (voire LAL 3) et/ou neuro-méningée. Ce groupe est divisé en fonction de l'âge des patients et de l'existence ou non d'une atteinte neuro-méningée.

Toutes ces classifications évaluent l'importance de la masse tumorale selon la topographie des lésions, leur taille et leur nombre mais aussi selon l'existence d'une atteinte neuro-méningée et/ou médullaire.

Ainsi, les formes limitées sont de bon pronostic (lésions extra-abdominales uniques ou multiples, formes abdominales réséquées) contrairement aux formes étendues.

L'envahissement médullaire initial est un facteur de très mauvais pronostic dans les formes sporadiques du lymphome de Burkitt. Cet aspect est néanmoins discuté dans certaines séries, du fait des progrès de la chimiothérapie.

Par ailleurs, la valeur pronostique péjorative de l'atteinte médullaire dans les formes endémiques est discutable en raison du faible pourcentage de malades atteints, ne permettant pas d'analyse statistique adéquate.

L'atteinte neuro-méningée initiale est fréquente dans le lymphome de Burkitt endémique, mais elle n'est pas pour autant un facteur de mauvais pronostic car elle est souvent associée à une atteinte limitée de la mâchoire.

En revanche, dans la forme sporadique, l'envahissement neuro-méningé a une valeur pronostique très défavorable car il est souvent en rapport avec une maladie étendue et une infiltration tumorale médullaire.

Les autres paramètres reconnus pour avoir une valeur pronostique sont : le taux sanguin de LDH, dont la valeur est bien corrélée à l'importance de la masse tumorale, l'indice de performance et l'âge.

E Traitement (72, 74, 85, 108, 120)

1 Modalités thérapeutiques

Le traitement du lymphome de Burkitt repose avant tout sur la chimiothérapie. Dès la fin des années 60, des études sont publiées, démontrant que le lymphome de Burkitt peut être guéri par la chimiothérapie seule.

De plus, la chirurgie en traitement unique est vite apparue comme insuffisante compte-tenu, d'une part de l'importance de la dissémination tumorale dans la plupart des cas, et d'autre part du taux fréquent de rechutes même en cas d'exérèse tumorale complète si une chimiothérapie complémentaire n'était pas réalisée.

Plus tard, des essais concernant la radiothérapie ont été effectués, s'avérant décevants et peu concluants.

Concernant la chimiothérapie, le lymphome de Burkitt s'est révélé être une tumeur sensible à de nombreuses molécules. La fréquence des rechutes très précoces (en particulier méningées), la survenue de résistances au traitement lorsqu'une seule molécule était utilisée, ont conduit à réaliser des polychimiothérapies associées le plus souvent à une prophylaxie neuro-méningée.

Les protocoles de traitements utilisés actuellement dérivent de l'étude des séries pédiatriques. Ils comportent un schéma de polychimiothérapie complété d'une prophylaxie neuro-méningée. La radiothérapie et la chirurgie restent des moyens thérapeutiques adjuvants.

Tous ces protocoles, dits LMB, comprennent :

- une phase de cytoréduction (COP) associant une corticothérapie à de faibles doses de cyclophosphamide et de vincristine. Les doses employées sont faibles pour prévenir les risques métaboliques liés au syndrome de lyse tumorale.
- une phase d'induction consistant en 2 cures successives de COPADM caractérisées par de fortes doses de méthotrexate (3g/m^2 de surface corporelle) et de cyclophosphamide (1.5 à 3g/m^2 de surface corporelle), associés à de la vincristine, de l'adriamycine et de la prednisone.
- 2 cures de consolidation incluant toujours de l'aracytine en perfusion continue,
- un traitement d'entretien avec les mêmes drogues, dont la durée est variable selon l'extension de la maladie,
- enfin une chimioprophylaxie neuro-méningée par chimiothérapie seule (méthotrexate à forte dose en intrathécal) est réalisée à chacune des phases de la chimiothérapie.

Les différentes études conduites ont permis d'optimiser et de réduire la durée de ces protocoles LMB qui ont désormais fait la preuve de leur efficacité chez l'adulte.

Les autres protocoles étudiés dans le traitement du lymphome de Burkitt de l'adulte sont les protocoles utilisés dans le traitement des autres lymphomes malins non hodgkiniens agressifs (par exemple, le protocole LNH 84 associant adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone).

2 Résultats

Les résultats des protocoles LMB sont bons, avec une survie sans récurrence à deux ans chez les enfants traités par le protocole LMB 89 :

- de 100% pour le groupe A,
- de 93% pour le groupe B,
- de 80% pour le groupe C
- de 83% pour les LAL 3

De même, les résultats du protocole LMB chez l'adulte semblent supérieurs à ceux du protocole LNH 84 avec une survie globale tous stades confondus de 74% et une médiane de survie de 30 mois. Dans cette étude, l'auteur rapporte un taux de survie de 100% dans le groupe A, de 81% dans le groupe B, de 79% dans le groupe C, et de 36% pour les LAL 3, sans toutefois préciser le recul.

IV LE LYMPHOME DE BURKITT ET L'INFECTION PAR LE VIH.

A Historique (65, 104)

Les premières descriptions du syndrome de déficit immunitaire acquis sont publiées au début des années 80. Parallèlement sont rapportées dans la presse des observations de lymphomes malins non hodgkiniens survenant chez des homosexuels américains. La première observation, publiée par DOLL (25); en 1982, décrit un lymphome de Burkitt diagnostiqué par la mise en évidence d'une masse de la fosse iliaque droite chez un homme blanc âgé de 25 ans, homosexuel, toxicomane, qui présente par ailleurs une lambliaose, une gonococcie et une condylomatose anale. Le patient est séropositif pour l'EBV. Il est indemne de toute autre localisation tumorale (absence d'atteinte ganglionnaire, ou d'infiltration de la moelle hématopoïétique). Le traitement associe une hémicolectomie droite à 5 cures de chimiothérapie (CHOP).

L'évolution est favorable puisque le patient est toujours en rémission complète 24 mois après l'arrêt du traitement. Dans cet article, DOLL alerte la communauté médicale de la survenue dans la population homosexuelle masculine, de néoplasies habituellement rares dans la population générale, telles le lymphome de Burkitt ou le sarcome de Kaposi.

Quelques mois plus tard, ZIEGLER (119) publie les observations de 4 patients, masculins, homosexuels, porteurs d'un lymphome ressemblant au lymphome de Burkitt.

En 1983, un cas de lymphome de Burkitt chez un jeune patient hémophile, traité par facteur VIII est décrit dans le Journal of Pediatrics (38).

En 1984, ZIEGLER (118) rapporte 90 cas de lymphomes malins non hodgkiniens survenant chez des patients homosexuels, mettant en évidence un lien entre la maladie lymphomateuse et le SIDA.

En 1985, les lymphomes B de haut grade de malignité (dont fait partie le lymphome de Burkitt) sont inclus dans la définition du SIDA (124).

B Anatomopathologie.

1 Généralités (22, 24, 96, 99, 111)

Les lymphomes malins non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH sont classiquement des lymphomes B de haut grade de malignité, de mauvais pronostic.

Ils appartiennent principalement à deux grands types histologiques selon la classification OMS :

- Les lymphomes diffus à grandes cellules dont 3 aspects morphologiques sont classiquement décrits dans ce contexte :
 - les lymphomes diffus à grandes cellules B centroblastiques,
 - les lymphomes diffus à grandes cellules B immunoblastiques, présentant souvent une différenciation plasmoblastique,
 - les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD 30+.

- Les lymphomes de Burkitt, dont les 3 aspects morphologiques, sont décrits au cours du SIDA :

- le lymphome de Burkitt classique,
- les variants morphologiques du lymphome de Burkitt : le lymphome de Burkitt-like et le lymphome de Burkitt avec différenciation plasmoblastique.

La distinction entre les différents aspects morphologiques du lymphome de Burkitt associé au VIH n'est pas toujours faite dans les différentes publications concernant ce sujet. De plus, dans les articles où cette distinction existe, seuls 2 aspects morphologiques sont distingués :

- le lymphome de Burkitt classique,
- les lymphomes de Burkitt variants, dénommés lymphome de Burkitt-like pour certains, lymphome de Burkitt avec différenciation plasmoblastique pour d'autres.

Cette catégorie (des lymphomes de Burkitt variants) paraît peu reproductible d'un auteur à l'autre. Seul DAVI (22), dans la série publiée en 1998, semble inclure dans la catégorie qu'il nomme « Burkitt-like » l'ensemble des lymphomes de Burkitt variants (correspondant à la fois aux lymphomes de Burkitt-like et aux lymphomes de Burkitt avec différenciation plasmoblastique) de la classification OMS.

2 Aspects morphologiques (13, 22, 24, 28, 42, 84, 99)

Nous ne reviendrons pas sur l'aspect morphologique du lymphome de Burkitt classique, déjà décrit chez l'immunocompétent.

Les variants morphologiques du lymphome de Burkitt présentent un aspect beaucoup plus hétérogène avec un profil histologique intermédiaire entre celui des lymphomes de Burkitt et celui des lymphomes B diffus à grandes cellules. Comme dans le lymphome de Burkitt classique, la population tumorale est caractérisée par des cellules très cohésives, associée parfois à des macrophages dispersés réalisant l'aspect en « ciel étoilé ». Les cellules peuvent présenter de grandes variations quant

à la taille et à la forme de leurs noyaux. Plusieurs types de cellules tumorales sont identifiables :

- des cellules de type Burkitt,
- des cellules morphologiquement proches des centroblastes,
- des cellules immunoblastiques présentant une différenciation plasmoblastique. Ces cellules, de taille identique à celle des cellules de type Burkitt, présentent un noyau excentré comportant un nucléole volumineux, et un cytoplasme basophile en quantité relativement abondante.

Ces différents types cellulaires sont associés en quantité variable au sein de la prolifération lymphomateuse, réalisant ainsi un continuum morphologique entre le lymphome de Burkitt classique et les lymphomes diffus B à grande cellules de type immunoblastiques.

Le spectre morphologique des lymphomes de Burkitt variants semble ainsi beaucoup plus étendu au cours de l'infection par le VIH que chez les patients immunocompétents.

3 Immunophénotype (13, 14, 15, 22, 24, 26, 43, 96, 98, 100)

Les caractéristiques immunophénotypiques des lymphomes de Burkitt et des lymphomes de Burkitt variants associés au VIH ont fait l'objet de nombreuses études récentes.

Les lymphomes de Burkitt sont des lymphomes de type B monoclonaux exprimant les antigènes de différenciation de la lignée B : CD19, CD20, CD22, ainsi que CD10, CD77, CD38 et rarement CD21.

Concernant les antigènes d'activation B, ils n'expriment jamais CD30, CD39 et rarement CD23 et CD70. Ils présentent toujours une immunoglobuline de surface, habituellement de type IgM κ , parfois une chaîne légère (κ ou λ), et très rarement une immunoglobuline intracytoplasmique.

En revanche, ils n'expriment pas ou peu les antigènes HLA de classe I et les molécules d'adhésion (LFA1, LFA3 et ICAM1).

Les lymphomes de Burkitt variants sont également monoclonaux et présentent les mêmes antigènes de différenciation B que les lymphomes de Burkitt : CD19, CD20, CD22 ainsi que CD10 et CD38 et rarement CD77. En revanche, on peut observer au cours de ces lymphomes la présence d'immunoglobulines intracytoplasmiques (50% des cas selon DAVI (22)). L'expression de marqueurs d'activation B (CD39, CD70) et des protéines d'adhésion LFA1 et ICAM1 est plus importante qu'au cours de la forme classique.

4 Anomalies cytogénétiques et moléculaires

a) Réarrangement de c-myc (2, 7, 8, 23, 24, 28, 39, 41, 57, 61, 90, 100, 113, 115)

Comme chez le sujet immunocompétent, les lymphomes de Burkitt sont caractérisés au cours de l'infection par le VIH par des translocations chromosomiques spécifiques.

La translocation t(8,14) est retrouvée dans 70 à 80% des cas. Les translocations variantes t(8,22) et t(2,8) ont également été observées.

Ces translocations, nous l'avons vu, impliquent les gènes codant pour les immunoglobulines et le gène c-myc, localisé sur le chromosome 8 et aboutissent à la dérégulation de celui-ci.

Au cours de l'infection par le VIH, ces translocations semblent voisines de celles observées au cours des lymphomes de Burkitt sporadiques. Dans la plupart des cas, le point de cassure sur le chromosome 8 surviendrait « à l'intérieur » du gène c-myc (au niveau du premier exon- premier intron ou dans les régions adjacentes). Le fragment c-myc ainsi isolé serait recombiné à la région S μ (switch-region) du gène IgH, à un moment tardif du développement du lymphocyte B, lors de la commutation isotypique.

Lorsqu'aucune translocation n'est mise en évidence, il est probable, en fait, que celle-ci existe mais que le point de cassure sur le chromosome 8 soit très éloigné de c-myc, et donc non détectable par les techniques habituelles.

Les lymphomes de Burkitt variants semblent également associés à l'existence d'un réarrangement de c-myc, dans 68% des cas dans la série de DAVI (22). Ces résultats sont contradictoires avec ceux constatés par GAIDANO (29) sur un effectif restreint (12 patients). Il retrouve le réarrangement de c-myc dans 2 cas seulement sur 10 cas de lymphomes de Burkitt variants.

Le réarrangement de c-myc a été décrit par certains auteurs (22) dans de rares cas de lymphomes diffus à grandes cellules.

b) Modifications du gène suppresseur de tumeur p53 (14, 28, 61)

Des mutations au sein du gène suppresseur de tumeur p53 conduisant à son inhibition sont décrites.

Pour BALLERINI (2), 62.5% des lymphomes de Burkitt présentent à la fois des mutations au niveau du gène p53 et un réarrangement de c-myc. Ce réarrangement serait pour BALLERINI l'étape nécessaire et préalable à la survenue de mutations au niveau du gène p53.

CARBONE (13) retrouve des résultats similaires, l'inhibition du gène p53 est retrouvée dans 5 cas de lymphomes de Burkitt classiques sur 7 observés, et dans 1 cas de lymphome de Burkitt variant parmi les 4 observés. Cette inhibition est corrélée à une mutation du gène p53 dans la moitié des cas (4 cas sur 8). Dans les 4 autres cas d'inhibition de p53, les mutations n'ont pas été recherchées.

Enfin pour GAIDANO (29) des mutations au sein du gène p53 sont observées dans la moitié des cas de lymphomes de Burkitt classiques (5 cas sur 10), tous porteurs par ailleurs du réarrangement de c-myc. En revanche, aucun des 10 lymphomes de Burkitt variants ne présente de mutation du gène p53.

Cependant ces anomalies ont également été décrites (78) dans les lymphomes B diffus à grandes cellules immunoblastiques.

c) Réarrangements du gène bcl-2 et du gène bcl-6 (22, 50, 109, 117)

Le réarrangement du gène bcl-2 mis en évidence dans les lymphomes de Burkitt variants chez le sujet immunocompétent n'est pas retrouvé au cours de l'infection par le VIH.

De fréquentes mutations, dans 60% des cas pour GAIDANO (29), au sein du gène bcl-6, dans sa région 5', sont décrites au cours des lymphomes de Burkitt associés au VIH. Ces mutations sont en faveur d'une origine centrofolliculaire de la cellule de Burkitt (voir histogenèse).

Le gène bcl-6 n'est cependant pas réarrangé contrairement à ce qui est observé dans les lymphomes diffus B à grandes cellules et à ce qui a été décrit récemment dans les lymphomes de Burkitt classiques et surtout dans les lymphomes de Burkitt variants de l'enfant immunocompétent.

5 Association à l'EBV (13, 16, 34, 42, 43, 44, 98, 103, 113)

L'EBV est présent dans environ 30% à 50% des cas de lymphomes de Burkitt selon les séries. Il semblerait en revanche plus fréquemment associé aux lymphomes de Burkitt variants, dans 80% des cas dans la série de DAVI. (22)

Lymphomes de Burkitt classiques et variants présentent en général une latence de type I bien qu'une latence de type II ait été décrite de manière plus exceptionnelle.

Ainsi, il existe des corrélations bien établies entre les différents types histologiques de lymphomes associés à l'infection par le VIH et les anomalies cytogénétiques, le profil immunophénotypique ainsi que l'association avec l'EBV. Cependant de nombreuses exceptions existent. Ainsi DAVI (22) met en avant l'hypothèse que le lymphome de Burkitt, toujours caractérisé par le réarrangement de

c-myc pourrait au cours de l'infection par le VIH, prendre les aspects morphologiques et immunophénotypiques des lymphomes B diffus à grandes cellules immunoblastiques comme cela a pu être décrit in vitro.

C Physiopathologie

1 Histogenèse (17, 30, 32)

Des marqueurs phénotypiques spécifiques permettent de déterminer le stade de différenciation des lymphocytes B (et donc des cellules lymphomateuses) et d'isoler 3 compartiments (*graphique 3*) :

- les cellules B naïves avant leur étape dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires,
- les cellules B dans les centres germinatifs,
- les cellules B « à la sortie » des centres germinatifs, en différenciation pré-terminale.

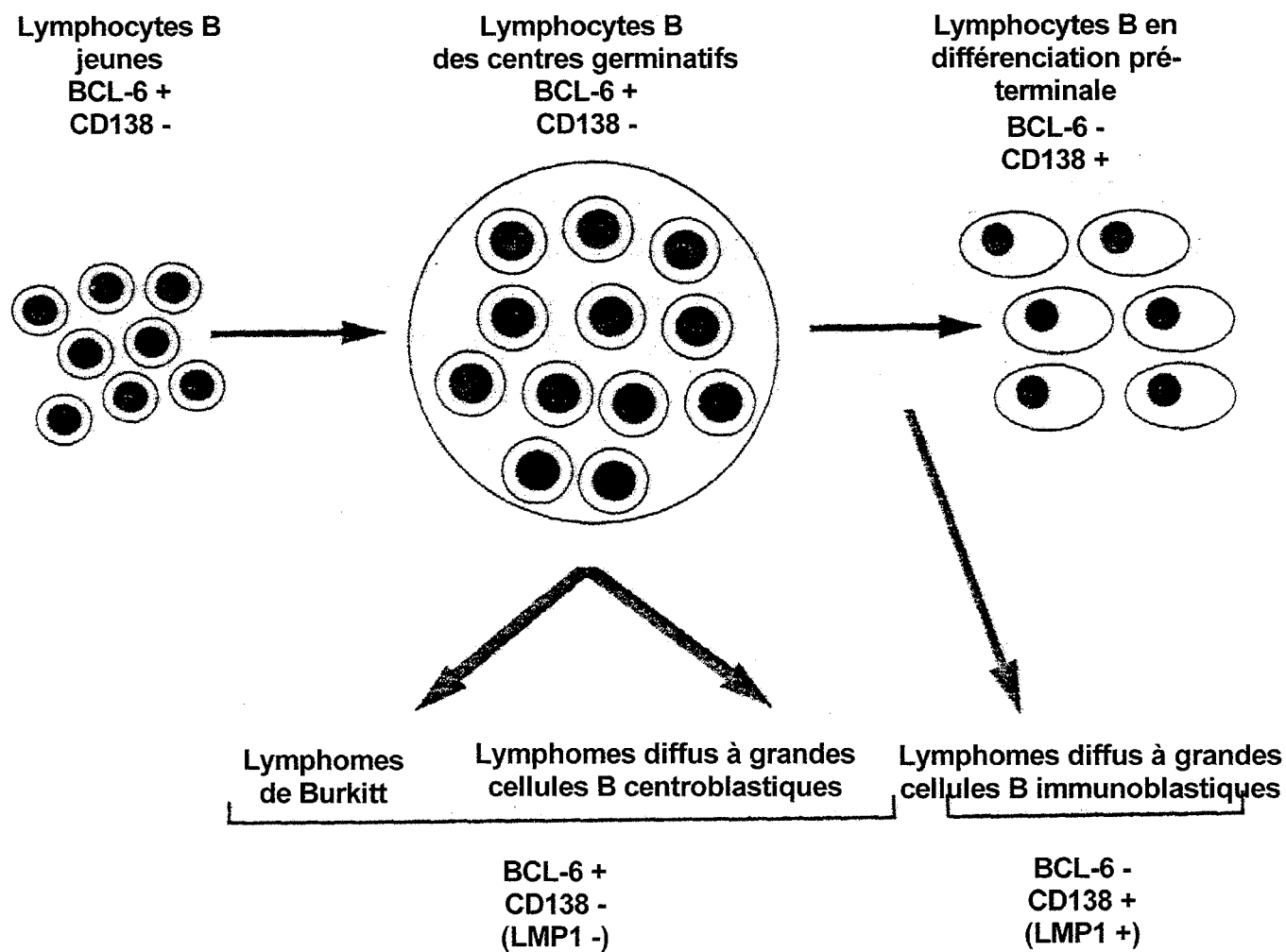
Deux marqueurs sont identifiés : la protéine bcl-6 associée à l'étape de différenciation au sein des centres germinatifs, la protéine CD138 (syndecan 1) marqueur de la différenciation B pré-terminale.

Deux types de LMNH associés au SIDA sont ainsi individualisés :

- les LMNH bcl-6+/CD138-, dont les cellules dérivent des centres germinatifs,
- les LMNH bcl-6-/CD138+, dont les cellules dérivent de lymphocytes B en différenciation pré-terminale.

Lorsque ces lymphomes sont associés à l'EBV, la protéine de latence LMP1, connue pour son rôle oncogénique ne peut être exprimée que dans des cellules au profil bcl-6-/CD138+.

Selon ce modèle, les lymphomes de Burkitt ont donc un profil bcl-6+ /CD138-, (LMP1- quand ils sont associés à l'EBV), traduisant une origine au niveau des centres germinatifs, comme les lymphomes centroblastiques mais contrairement aux lymphomes immunoblastiques.



Graphique 3 : Histogénèse du lymphome de Burkitt associé au SIDA (d'après GAIDANO)

Il est probable que le degré d'immunodépression influence l'histogenèse des LMNH associés au SIDA. Le lymphome de Burkitt pourrait être la conséquence de la stimulation des centres germinatifs chez des patients aux fonctions immunitaires relativement conservées.

2 Lymphomagenèse (24, 30, 32, 40, 48, 59, 61, 79, 84, 93, 96, 100, 105, 102)

La lymphomagenèse du lymphome de Burkitt au cours de l'infection par le VIH fait intervenir plusieurs facteurs (*graphique 4*):

- le terrain génétique de l'hôte
- des facteurs liés à l'infection par le VIH, communs à tous les types histologiques de lymphomes
- des facteurs cytogénétiques et moléculaires spécifiques au lymphome de Burkitt.

a) Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques, protégeant les sujets infectés par le VIH de la survenue de lymphomes malins non hodgkiniens ont récemment été mis en évidence. Il s'agit de l'hétérozygotie pour le gène du récepteur 5 des chemokines. Il est probable que ce facteur interfère avec un événement de la lymphomagenèse, et entrave son déroulement.

b) Rôle de l'infection par le VIH

Le VIH n'a pas de rôle direct dans la transformation lymphomateuse. Bien qu'il soit capable in vitro de transformer des lymphocytes B, son génome n'a jamais été mis en évidence au sein des cellules tumorales.

L'infection par le VIH a cependant plusieurs conséquences, favorisant la lymphomagenèse :

□ Dysfonctionnement du système immunitaire

Le déficit de l'immunité à médiation cellulaire, résultant de l'élimination des lymphocytes CD4 entraîne une diminution de la capacité d'immunosurveillance, en particulier vis à vis des cellules infectées par l'EBV, et une diminution des capacités de défense anti-tumorale. L'infection par le VIH serait, de plus, associée à un déficit qualitatif des lymphocytes cytotoxiques (CD8).

Cependant, le dysfonctionnement immunitaire ne semble pas jouer un rôle majeur dans le cas des lymphomes de Burkitt qui sont peu associés à l'EBV et qui surviennent, nous le constaterons, chez des patients présentant une immunité relativement préservée.

□ Stimulation antigénique

L'hypergammaglobulinémie, le syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante observés au cours de l'infection par le VIH traduisent l'activation polyclonale chronique des lymphocytes B par une stimulation antigénique, représentée par des agents infectieux : l'EBV, le CMV et le VIH lui-même. Cette expansion polyclonale du compartiment B favorise et augmente le risque d'événements géniques induisant la transformation lymphomateuse.

Les lymphomes malins non hodgkiniens associés au VIH sont souvent précédés par un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante, contexte dans lequel certains auteurs ont retrouvé l'existence de discrètes expansions clonales de lymphocytes B (88).

Enfin, l'expansion polyclonale des lymphocytes B est aussi favorisée par la présence de cytokines.

□ Production de cytokines (11, 64, 91)

La production de cytokines est dérégulée et stimulée, en particulier par le VIH (pour le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL6) et par l'EBV pour l'IL6 et l'IL10. Les cytokines vont intervenir par plusieurs mécanismes :

- entretien de la prolifération lymphomateuse,
- majoration de l'immunosuppression en diminuant l'action des macrophages et de l'interféron γ .

De plus, une augmentation de la production de l'IL6 a été mise en évidence dans certains types de lymphomes (lymphomes immunoblastiques à différenciation plasmoblastique) justifiant la réalisation d'essais thérapeutiques utilisant des anticorps anti-IL6.

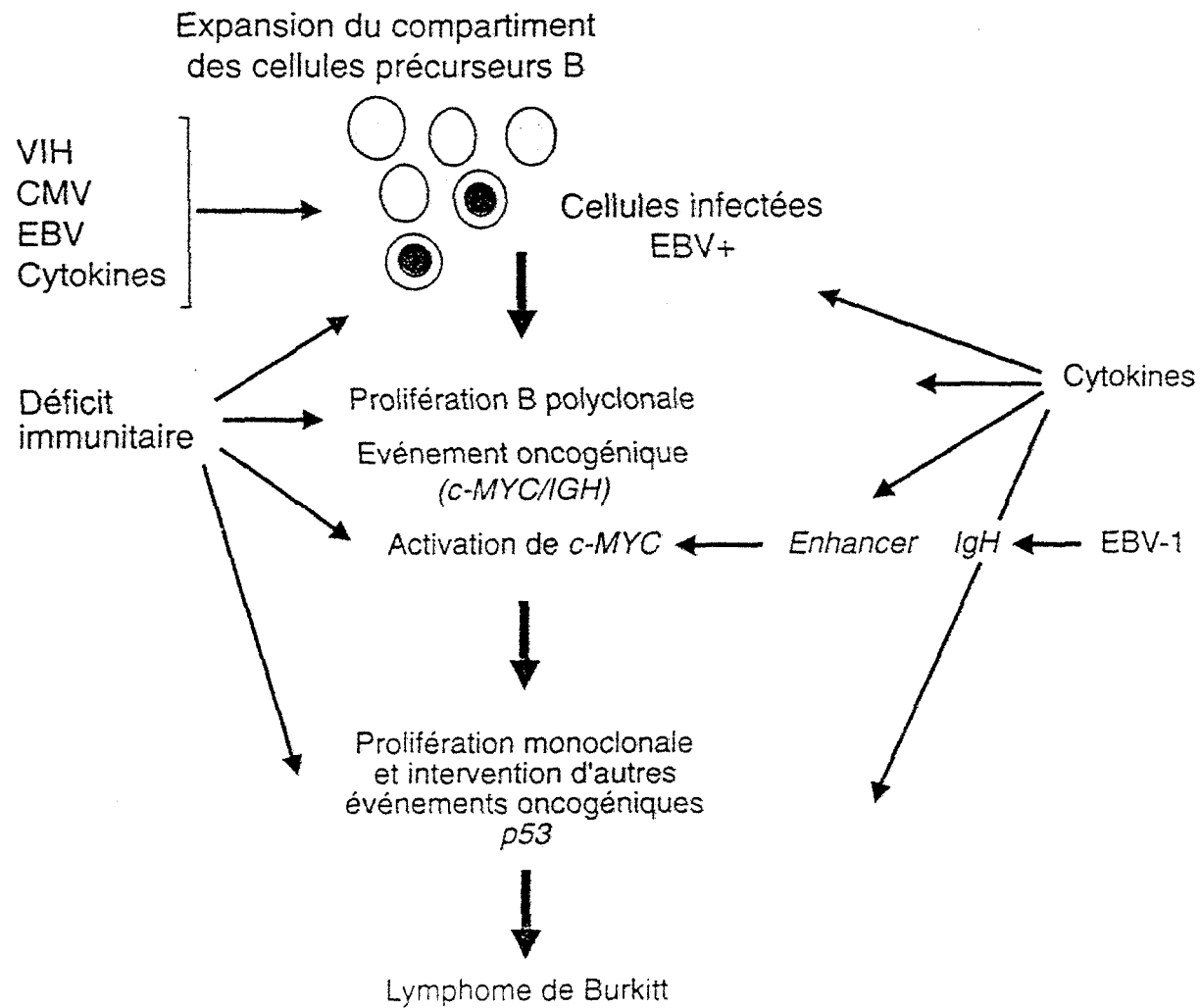
Très récemment, une étude a montré que le lymphome de Burkitt est précédé d'une élévation du taux sérique d'IL6.

c) Anomalies moléculaires

Nous avons déjà décrit ces anomalies et leurs implications dans la transformation lymphomateuse. Il s'agit donc :

- du réarrangement de c-myc, anomalie constamment retrouvée,
- de l'inactivation du gène p53 suppresseur de tumeur, anomalie fréquemment décrite,
- du rôle de l'infection par l'EBV qui interagit étroitement avec les anomalies moléculaires, en particulier avec l'activation de c-myc. L'association avec l'EBV est décrite dans 30 à 50 % des lymphomes de Burkitt classiques et beaucoup plus fréquemment au cours des lymphomes de Burkitt variants. Les cellules lymphomateuses expriment alors en général une latence de type I (43), sans propriété oncogénique directe. Pour certains auteurs cependant, en cas de latence de type I, les ARN non codants EBER pourraient être impliqués dans la transformation et la prolifération lymphomateuse.

Dans la lymphomagenèse des lymphomes de Burkitt associés au SIDA, le rôle des événements géniques prédomine sur le rôle du déficit immunitaire.



Graphique 4 : Physiopathologie du lymphome de Burkitt associé au SIDA (d'après RAPHAEL)

D Epidémiologie (4, 9, 33, 37, 62, 63, 76, 77, 83, 87, 92, 111)

Les données épidémiologiques concernent essentiellement les pays développés.

De 1980 à 1996, les LMNH associés au VIH sont 60 à 100 fois plus fréquents que dans la population générale. Ils sont observés dans 5 à 10% des cas de SIDA avec une incidence annuelle de 6 à 7 cas pour 1000 patients infectés par le VIH. Ils représentent dans 3 à 4% des cas la première manifestation de cette maladie et concernent toutes les populations à risque de développer une infection par le VIH, avec cependant un risque plus important chez les hémophiles moindre chez les toxicomanes et une prépondérance masculine. Durant cette période, l'amélioration de la prise en charge de l'infection par le VIH (traitements antirétroviraux et prise en charge et prophylaxie des infections opportunistes) a permis l'augmentation de la durée de vie des patients infectés, associée à une augmentation du risque de survenue de lymphome malin non hodgkinien.

Parmi ces LMNH associés au SIDA, les lymphomes de Burkitt, rarement décrits dans les autres formes d'immunodépression, représentent environ 1/3 des cas. Ils ne semblent pas être associés à des caractéristiques épidémiologiques particulières (*tableau 1*).

A partir de 1996, le développement des traitements antirétroviraux, et particulièrement l'utilisation des antiprotéases, entraîne une nette diminution de la mortalité des patients infectés par le VIH, en relation avec une très nette régression des infections opportunistes et du sarcome de Kaposi. En revanche, l'incidence des LMNH ne semble pas modifiée (certains auteurs décrivant même une augmentation de cette incidence). Ainsi, en Europe, en 1997, les LMNH constituent dans 5% des cas la première manifestation du SIDA. Le risque relatif de développer un LMNH parmi les sujets adultes infectés par le VIH est de 165 par rapport à la population générale. Il est de 1200 pour les enfants infectés. Enfin, le risque relatif de survenue d'un lymphome de Burkitt chez ces patients est de 220.

Tableau 1 : Fréquence des lymphomes de Burkitt parmi les lymphomes malins non hodgkiniens associés au SIDA

AUTEUR	EFFECTIF	ANATOMOPATHOLOGIE					
		Lymphomes de Burkitt		Lymphomes B diffus à grandes cellules			Autres
		Classiques	Variants	Immunoblastiques	Centroblastiques	Anaplasiques à grandes cellules	
DAVI (22)	103	24% (n=25)	18% (n=19)	13% (n=13)	25% (n=26)	8% (n=8)	12% (n=12)
CARBONE (14)	114	24% (n=27)	13% (n=15)	18% (n=20)	17% (n=19)	11% (n=13)	17% (n=20)
RAPHAEL (97)	448	18%	20%	23%	26.5%	4%	8.5%
HAMILTON DUTOIT (42)	26	27% (n=7)		42% (n=11)	4% (n=1)	4% (n=1)	23% (n=6)
IOACHIM (51)	100	15% (n=15)	9% (n=9)	31% (n=31)	40% (n=40)		5%(n=5)
BOYLE (10)	41	27% (n=11)		44% (n=18)	5% (n=2)		24% (n=10)
KAPLAN (55)	84	35% (n=29)		43% (n=36)	20% (n=17)		2% (n=2)
KNOWLES (60)	89	41% (n=36)		28% (n=25)	30% (n=27)		1% (n=1)
LOWENTHAL (71)	43	37% (n=16)		19% (n=8)	35% (n=15)		9% (n=4)
KALTER (54)	14	50% (n=7)		7% (n=1)	36% (n=5)		7% (n=1)
ZIEGLER (118)	90	36% (n=32)		24% (n=22)	19% (n=17)		21% (n=19)

Les données récentes du CDC décrivent une discrète diminution d'incidence des LMNH, non significative, mais ne retrouvent aucune diminution de l'incidence des lymphomes de Burkitt.

E Clinique

Dans ce paragraphe, nous avons rassemblé l'ensemble des données de la littérature concernant l'aspect clinique des lymphomes de Burkitt associés au SIDA. Ces données sont extraites :

- des quelques études spécifiques des lymphomes de Burkitt survenant chez des patients infectés par le VIH (22, 110),
- d'études portant, dans une population donnée, sur l'ensemble des lymphomes associés à l'infection par le VIH (contrairement aux études thérapeutiques qui présentent le plus souvent une sélection des patients), (10, 26, 42, 54, 60, 97, 99, 101)
- enfin d'études concernant des échantillons représentatifs de lymphomes associés au SIDA (2, 13).

1 Age de survenue

Le lymphome de Burkitt associé au VIH survient en général dans la quatrième décennie, vers l'âge de 35 ans.

Seule la série d'HAMILTON-DUTOIT (42) retrouve un âge moyen de survenue de 44.8 ans, associé à des âges extrêmes de survenue de 19 ans pour un jeune patient hémophile, et de 78 ans chez une femme contaminée par transfusion.

Tableau 2 : Ages moyens et âges extrêmes de survenue des lymphomes de Burkitt chez les patients infectés par le VIH

AUTEUR	EFFECTIF		Age moyen de survenue du lymphome (années)		Extrêmes (années)
DAVI (22)	32	LBC 18	36.4	LBC 35.5	
		LBV 14		LBV 37.5	
SPINA (110)	46		35 (+/- 8)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	30.7	LBC 30.4	25 à 46
		LBV 4		LBV 31.25	
BALLERINI (2)	16		36.1		23 à 53
BOYLE (10)	11		35.6		24 à 46
KALTER (54)	7		32.5		20 à 44
HAMILTON (42)	7		44.8		19-78

LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant

De rares cas pédiatriques sont rapportés dans la littérature : NEUMANN (80) décrit ainsi le cas d'un petit garçon, séropositif (contamination par voie materno-fœtale), développant un lymphome de Burkitt à l'âge de 6 ans.

2 Statut vis-à-vis de l'infection par le VIH

- Stade de la maladie VIH

Dans la plupart des séries, le lymphome de Burkitt constitue dans 80% des cas la première manifestation de la maladie SIDA. Il est parfois à l'origine du diagnostic de l'infection par le VIH.

Le lymphome de Burkitt variant, si l'on se réfère aux 2 séries de faible effectif étudiées, semblerait survenir plus fréquemment au stade de SIDA maladie que le lymphome de Burkitt classique.

Par ailleurs, dans la série de ROITHMANN (101) concernant 168 lymphomes associés au VIH, les lymphomes de Burkitt (60 cas soit 36% de l'effectif) ne représentent que 13% des lymphomes développés après une première manifestation du SIDA.

Tableau 3 : Fréquence du stade SIDA maladie au moment du diagnostic du lymphome de Burkitt chez les patients infectés par le VIH.

AUTEUR	EFFECTIF		Nombre de cas de SIDA maladie avant la survenue du lymphome de Burkitt		
DAVI 22)	32	LBC 18	6 (19%)	LBC	2 (11%)
		LBV 14		LBV	4 (29%)
SPINA (110)	46		12 (26%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	3 (11%)	LBC	1/7
		LBV 4		LBV	2/4
BOYLE (10)	11		0		
ROITHMANN (101)	60		7 (11%)		

LBC : lymphome de Burkitt typique LBV : lymphome de Burkitt variant

- valeur des lymphocytes CD4

Les lymphomes de Burkitt surviennent en général chez des patients présentant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³.

Les valeurs extrêmes observées varient de 4 CD4/mm³ (13) à 1090/mm³ (10).

Dans la série de DAVI (22), les lymphomes de Burkitt variants sont associés de manière significative, à une immunodépression plus sévère : 119 CD4/mm³.

Tableau 4 : Nombre de lymphocytes CD4 au moment du diagnostic du lymphome de Burkitt chez les patients infectés par le VIH.

AUTEUR	EFFECTIF		Nombre de lymphocytes CD4 au moment du diagnostic de lymphome /mm ³	
DAVI (22)	32	LBC 18	LBC	270
		LBV 14	LBV	119
SPINA (110)	46			235
CARBONE (13)	11	LBC 7	LBC	213
		LBV 4	LBV	254
BOYLE (10)	11			407*
KALTER (54)	7			240
ROITHMANN (101)	168			270

** données partielles 9 cas sur 11. LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant*

3 Manifestations cliniques

a) Présence d'un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante

Dans la série de RAPHAEL (99), les patients porteurs d'un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante présentent de manière plus fréquente (et ce avec une différence significative) des LMNH à localisation ganglionnaire isolée.

Pour KALTER (54), 4 patients sur 7 sont porteurs d'un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante évoluant depuis plusieurs mois, avant le diagnostic de lymphome de Burkitt.

b) Etat général

- Indice de performance

Pour SPINA (110), 52% des patients (46 cas) présentent un indice de performance inférieur à 2.

Pour KALTER (54), l'indice de performance est inférieur ou égal à 2 chez tous les patients (7 cas).

- Présence de signes généraux

Dans la série de DAVI (22), 62.5% des patients présentent des signes généraux (sueurs nocturnes, et/ou amaigrissement de plus de 10% du poids corporel depuis 6 mois, et/ou fièvre à plus de 38°C depuis au moins 2 semaines) :

- 11 patients parmi les 18 patients porteurs d'un lymphome de Burkitt classique
- 9 patients parmi les 14 patients porteurs d'un lymphome de Burkitt variant.

Dans la série de SPINA (110), des signes généraux sont retrouvés dans 54% des cas (25 cas sur 46).

c) Extension de la maladie lymphomateuse

Dans la littérature, la classification anatomo-clinique couramment utilisée est celle de ANN ARBOR, même si, nous l'avons vu, elle semble mal adaptée au lymphome de Burkitt.

Dans toutes les séries étudiées, les patients présentent dans environ 70% des cas une maladie lymphomateuse étendue au moment du diagnostic et sont classés dans les stades III et IV de la classification de ANN ARBOR.

Dans l'étude de DAVI (22), les lymphomes de Burkitt variants sont plus localisés (stades I et II de ANN ARBOR) que les lymphomes de Burkitt classiques (46% versus 22% des cas) bien que cette différence ne soit pas significative. Cette tendance est également décrite par CARBONE (13): dans son étude de 11 patients, 3 patients sur 4 porteurs d'un lymphome de Burkitt variant sont classés en stade I ou II, alors que les 7 patients porteurs d'un lymphome de Burkitt classique sont classés en stade III ou IV.

Tableau 5 : Patients présentant un lymphome de stade III ou IV de ANN ARBOR.

AUTEUR	EFFECTIF		Patients classés en stade III ou IV de ANN ARBOR au moment du diagnostic		
DAVI (22)	31	LBC 18	21 (68%)	LBC	14 (79%)
		LBV 13		LBV	7 (54%)
SPINA (110)	46		34 (74%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	8/11	LBC	7/7
		LBV 4		LBV	1/4
BALLERINI (2)	16		10/13*		
KALTER (54)	7		7/7		
KNOWLES (60)	36		26 (72%)		

* données partielles 13 cas sur 16. LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant

d) Localisations de la maladie lymphomateuse au moment du diagnostic

Les localisations les plus fréquemment décrites dans la littérature sont les suivantes : l'atteinte ganglionnaire, l'envahissement de la moelle hématopoïétique, l'atteinte du système nerveux central, l'atteinte digestive.

□ Atteinte ganglionnaire

Elle est très fréquente mais rarement isolée.

Dans les séries de DAVI (22) et CARBONE (13), une atteinte ganglionnaire isolée est retrouvée de manière plus fréquente dans les lymphomes de Burkitt variants que chez les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt classique, sans que cette différence soit statistiquement significative.

Pour RAPHAEL (99), dans une étude portant sur 113 lymphomes malins non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH, les lymphomes de Burkitt, 41 cas (soit 36% des patients), représentent 60% de l'ensemble des atteintes ganglionnaires.

**Tableau 6 : Patients présentant une atteinte ganglionnaire
(dans le cadre d'une atteinte multiviscérale ou isolée).**

AUTEUR	EFFECTIF		Atteinte ganglionnaire			Atteinte ganglionnaire isolée		
DAVI (22)	32	LBC 18	29 (91%)	LBC	18 (100%)	5 (16%)	LBC	2 (11%)
		LBV 14		LBV	11 (79%)		LBV	3 (21%)
RAPHAEL(99)	41		30 (73%)					
SPINA (110)	46					4 (9%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	10/11	LBC	7/7	2/11	LBC	
		LBV 4		LBV	3/4		LBV	2/4
BALLERINI (2)	16		8/16			7/16		
EGERTER (26)	16		6/16			6/16		
BOYLE (10)	11		8/11			5/11		
KALTER (54)	7					2/7		
HAMILTON (42)	7		*			3		

* données non disponibles. LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant

Dans une autre série publiée en 1993 (97), portant sur 448 patients porteurs de lymphomes malins non hodgkiniens associés à une infection par le VIH, et comportant 38% de lymphomes de Burkitt (18% de lymphomes de Burkitt classiques et 20% de lymphomes de Burkitt variants), l'auteur observe que le principal type histologique retrouvé dans les atteintes ganglionnaires est le lymphome de Burkitt variant.

□ Envahissement médullaire

L'envahissement médullaire est également fréquent, présent dans environ 30% des cas dans la plupart des séries, et en particulier dans toutes les séries comportant plus de 30 patients.

Pour DAVI (22) et CARBONE (13), l'infiltration médullaire est plus fréquente dans le lymphome de Burkitt classique que dans le lymphome de Burkitt variant, sans que cette différence soit statistiquement significative.

RAPHAEL (99), dans sa série publiée en 1991 constate que 70% des atteintes médullaires lymphomateuses sont en rapport avec un lymphome de Burkitt. En 1993 (97), elle confirme, dans une large série de 448 patients porteurs de lymphomes malins non hodgkiniens associés au VIH (dont 38% de lymphomes de Burkitt), que la plupart des infiltrations médullaires lymphomateuses sont le fait de lymphomes de Burkitt classiques.

**Tableau 7 : Patients présentant une atteinte médullaire
du lymphome de Burkitt.**

AUTEUR	EFFECTIF		Atteinte médullaire		
DAVI (22)	32	LBC 18	10 (31%)	LBC	8 (44%)
		LBV 14		LBV	2 (14%)
RAPHAEL (99)	41		12 (30%)		
SPINA (110)	46		15 (33%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	4/11	LBC	3/7
		LBV 4		LBV	1/4
BALLERINI (2)	16		2/16		
BOYLE (10)	11		1/11		
KALTER (54)	7		3/7		
HAMILTON (42)	7		1/7		
KNOWLES (60)	36		14 (39%)		

LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant.

Une franche formule leucémique est décrite de manière exceptionnelle (2, 110).

□ Atteinte du système nerveux central

Le système nerveux central est envahi en moyenne chez 20% des patients porteurs d'un lymphome de Burkitt associé au VIH.

Dans l'étude de DAVI (22), cette atteinte est significativement plus fréquente parmi les lymphomes de Burkitt classiques (39% des cas) que parmi les lymphomes de Burkitt variants (aucun cas).

**Tableau 8 : Patients présentant une extension au système nerveux central
du lymphome de Burkitt**

AUTEUR	EFFECTIF		Atteinte du système nerveux central		
DAVI (22)	31	LBC 18	7 (21%)	LBC	7 (39%)
		LBV 13		LBV	0 (0%)
SPINA (110)	46		9 (19%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	1/11	LBC	0/7
		LBV 4		LBV	1/4
BALLERINI (2)	16		2/16		
EGERTER (26)	16		3/16		
BOYLE (10)	16		3		
KALTER (54)	7		2/7		
KNOWLES (60)	36		7 (19%)		

LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant.

Dans la plupart des séries publiées, la topographie exacte de l'atteinte du système nerveux central n'est pas précisée, mais il est probable qu'il s'agisse d'atteintes méningées ou nerveuses. En effet, classiquement au cours de l'infection par le VIH, l'atteinte du système nerveux central est l'apanage des lymphomes à grandes cellules, en particulier immunoblastiques (97). De plus, dans l'étude de RAPHAEL (99), aucune des 14 atteintes cérébrales n'est en rapport avec un lymphome de Burkitt, alors que celui-ci est responsable des 5 atteintes méningées observées.

Des atteintes épidurales sont également décrites (22).

□ Atteinte digestive

Elle est toujours décrite, mais avec une fréquence variant de 5 à 35% des cas selon les séries.

**Tableau 9 : Patients présentant une extension digestive
du lymphome de Burkitt**

AUTEUR	EFFECTIF		Atteinte digestive		
DAVI (22)	31	LBC 18	2 (6.5%)	LBC	0 (0%)
		LBV 13		LBV	2 (6.5%)
RAPHAEL (99)	41		2 (5%)		
SPINA (110)	46		16 (35%)		
CARBONE (13)	11	LBC 7	4/11	LBC	3/7
		LBV 4		LBV	1/4
BALLERINI (2)	16		1/16		
EGERTER (26)	16		1/16		
BOYLE (10)	11		1		
KALTER (54)	7		2/7		
HAMILTON (42)	7		1		
KNOWLES (60)	36		3 (8%)		

LBC : lymphome de Burkitt classique LBV : lymphome de Burkitt variant.

□ Autres localisations

Les autres localisations décrites sont nombreuses et comprennent :

- l'atteinte hépatique, retrouvée dans toutes les séries et notamment dans 35% des cas par SPINA (110), et 22% des cas par KNOWLES (60),
- l'atteinte splénique, constatée dans 22% des cas par DAVI (22),
- l'atteinte rénale,
- l'atteinte musculaire, survenant chez 17% des patients pour RAPHAEL (99) (les lymphomes de Burkitt représentant 70% de l'ensemble des atteintes musculaires lymphomateuses dans cette série),
- l'atteinte amygdalienne,
- l'atteinte cutanée, retrouvée dans 17% des cas par SPINA (110),
- l'atteinte osseuse,
- l'atteinte gingivale est décrite dans 29% des cas de lymphomes de Burkitt variants mais n'est jamais retrouvée au cours des

lymphomes de Burkitt classiques dans la série de DAVI (22)
(différence statistiquement significative).

Enfin, d'autres localisations lymphomateuses, beaucoup plus rares sont citées :

- l'orbite,
- le péricarde,
- le poumon,
- les tissus mous,
- la glande surrénale,
- le sein,
- l'utérus, les ovaires, le vagin,
- les testicules,
- la vésicule biliaire,
- les glandes salivaires.

Au total, les lymphomes de Burkitt au cours de l'infection par le VIH surviennent classiquement chez des patients âgés de 30 à 40 ans, en relativement bon état général, présentant des CD4 supérieurs à 200/mm³, n'ayant jamais présenté de manifestation de type SIDA maladie. Il s'agit en général de lymphomes très étendus, à localisations multiples touchant fréquemment les aires ganglionnaires mais rarement de façon isolée, la moelle osseuse, le système nerveux ainsi que le tube digestif, mais de manière moins fréquente.

F Facteurs pronostiques (63, 67, 112, 111)

Le pronostic des LMNH associés au VIH fait intervenir de nombreux facteurs. Certains dépendent du patient, d'autres de l'évolution de l'infection par le VIH, d'autres enfin des caractéristiques du lymphome.

Concernant le patient, l'âge supérieur ou égal à 35 ans, l'existence d'une altération de l'état général, évaluée par l'indice de Karnofsky ou l'indice d'activité de l'ECOG, un antécédent de toxicomanie par voie veineuse sont toujours des facteurs de mauvais pronostic.

Concernant l'infection par le VIH, un taux de CD4 inférieur à 100/mm³, l'existence d'un antécédent de SIDA maladie au moment du diagnostic du lymphome sont également des facteurs de mauvais pronostic.

Concernant le lymphome, la présence d'une maladie étendue est un facteur reconnu de mauvais pronostic.

Enfin, la valeur de l'Indice de Pronostic International a été reconnue également chez les patients infectés par le VIH présentant un lymphome malin non hodgkinien (*annexe4*).

Il n'a pas été prouvé statistiquement que le lymphome de Burkitt présente un meilleur pronostic que les autres types de lymphomes rencontrés chez les sujets infectés par le VIH. Toutefois, il survient volontiers chez des patients à l'immunité le plus souvent conservée, en l'absence de SIDA maladie. Dans les différentes séries, il est également souvent associé à une survie légèrement prolongée comparativement aux autres types de lymphomes.

Dans le cadre des lymphomes de Burkitt, la présence d'une infiltration de la moelle hématopoïétique est un facteur de mauvais pronostic constant.

G Modalités thérapeutiques et réponse au traitement

1 Généralités (58, 62, 63, 84, 111, 114)

Dans le cadre de l'infection par le VIH, les lymphomes malins non hodgkiniens en dehors de leur forme cérébrale primitive ne sont jamais considérés comme strictement localisés en matière de décision thérapeutique. Leur traitement fait toujours appel à des associations de chimiothérapies. Ce traitement se heurte à plusieurs problèmes :

- il s'adresse à des sujets immunodéprimés, parfois en mauvais état général, pouvant paraître inaptes à recevoir et supporter une chimiothérapie,
- les patients présentent souvent des anomalies de l'hémogramme, liées à l'infection par le VIH, aux traitements antirétroviraux, qui potentialisent la toxicité de la chimiothérapie.

Les premiers patients présentant un LMNH associé au VIH ont été traités par des chimiothérapies intensives, similaires à celles utilisées dans le cadre des LMNH agressifs des immunocompétents, avec des résultats très décevants et médiocres en matière de tolérance et de survie globale (5, 35, 84).

Différentes études ont été menées depuis, tentant de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique, étudiant ainsi les doses idéales à administrer, le type de patients susceptible d'être traités, l'intérêt de l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique et enfin la place du traitement antirétroviral. (*tableau 10*)

Les études concernant des patients ne bénéficiant pas encore de la trithérapie semblent montrer que l'utilisation de chimiothérapies intensives chez des patients sélectionnés en fonction de leur pronostic, permet d'obtenir de meilleurs résultats en matière de rémission complète, avec cependant une toxicité hématologique non négligeable.

Cette toxicité est diminuée avec l'utilisation de doses réduites de chimiothérapie, avec l'utilisation de régimes moins intensifs, tels le protocole CHOP et avec l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique.

Cependant, en terme de survie globale, les résultats sont voisins et restent décevants, avec une survie médiane le plus souvent inférieure à 1 an.

Plusieurs études récentes ou en cours concernent l'association trithérapie et chimiothérapie.

Ainsi TIRELLI (69) compare l'utilisation du protocole CHOP chez des patients avec ou sans trithérapie antirétrovirale. Le taux de rémission complète est similaire (34%), avec une toxicité hématologique plus fréquente chez les patients sous trithérapie, associée cependant à une survie plus importante dans ce groupe. Les infections opportunistes sont plus fréquentes dans le groupe ne recevant pas de trithérapie.

Une étude du National Cancer Institute (69) compare l'efficacité et la tolérance du protocole CHOP, utilisé soit à dose standard, soit à dose réduite, chez des patients sous trithérapie. Les résultats sont semblables dans les deux groupes en matière de rémission complète. La charge virale des patients n'est pas modifiée par la chimiothérapie. La toxicité hématologique est légèrement supérieure dans le groupe traité par CHOP à dose réduite.

LITTLE (69) utilisant le protocole EPOCH dont la dose de cyclophosphamide est ajustée à la valeur des CD4, chez des sujets sous trithérapie obtient des résultats prometteurs, avec 79% de rémissions complètes, sans aucune rechute après 23 mois, et un pourcentage de survie de 72% à 23 mois. L'auteur ne déplore que 12% d'événements en rapport avec une hématotoxicité et n'a observé aucune infection opportuniste. Le traitement combiné antirétroviral a été redémarré à l'issue de la chimiothérapie avec une réponse favorable dans la plupart des cas. Une diminution des CD4 a été observée durant le traitement du lymphome, presque toujours réversible dans les 12 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Les LMNH associés au SIDA constituent un groupe très hétérogène au niveau histologique, rassemblant des patients présentant des profils très différents. De plus l'histoire naturelle de l'infection par le VIH évolue très rapidement : les patients infectés par le VIH vivent plus longtemps et mieux, grâce aux progrès des traitements antiretroviraux. Les études thérapeutiques concernant les lymphomes associés au SIDA semblent dans ce contexte de perpétuelle évolution, difficiles.

Tableau 10 : Traitement des lymphomes malins non hodgkiniens au cours du SIDA : données de la littérature.

Auteurs	Effectif	Traitement	CD4/ μ l Moyenne/ Médiane	Rémission complète (RC)	Survie médiane	Commentaires
LEVINE (66)	42	Dose réduite M-BACOD (1) + prophylaxie neuro-méningée + zidovudine	/150	38%	6 mois	15 mois pour patients RC, tolérance meilleure
GISSELBRECHT (36)	141	ACVB (3) / LNH 84 chez patients sélectionnés absence d'infection évolutive	227 /	63%	9 mois / 26% de survie à 2 ans	
KAPLAN (56)	91	M-BACOD (1) + GM-CSF dose standard	103 /	50%	7 mois / 18% à 2 ans	
	97	M-BACOD (1) dose réduite	100 /	46%	8 mois / 19% à 2 ans	
TIRELLI (69)	80	ACVB (3) + G-CSF	/ 200	66%	Similaire dans les 2 groupes	13% de décès chez les patients RC
	79	CHOP (2) dose réduite +G-CSF		60%		
	59	CHOP (2)	/60	63%	Similaire dans les 2 groupes	24% de décès chez les patients RC
	51	CHOP (2) dose réduite		39%		
SPARANO (69)	48	CDE (4) en perfusion continue (mauvais pronostic)	/ 70	46%	8.2 mois	
TIRELLI (69)	15	CHOP (2) + trithérapie		33%		Survie supérieure, toxicité plus importante
	77	CHOP(2) seul		34%		Plus d'infections opportunistes
LITTLE (69)	23	EPOCH (5) dose ajustée	/ 255	79%	72% à 23 mois	
NCI (69)	40	CHOP (2) dose réduite + trithérapie	/ 136	33%		50% de toxicité hématologique Charge virale stable
	25	CHOP (2) standard + trithérapie	/136	32%		28% de toxicité hématologique Charge virale stable

(1) M-BACOD : bléomycine + adriamycine + cyclophosphamide + vincristine + dexaméthasone + méthotrexate (2) CHOP : cyclophosphamide + adriamycine + vincristine + prednisone (3) ACVB : adriamycine + cyclophosphamide + vindésine + bléomycine + prednisone (4) CDE : cyclophosphamide + adriamycine + etoposide en perfusion continue (5) EPOCH : etoposide + adriamycine + vincristine + cyclophosphamide (à dose ajustée au taux de CD4) + prednisone

2 Le traitement du lymphome de Burkitt associé au VIH et ses résultats : données de la littérature

Chez l'adulte immunocompétent, le traitement du lymphome de Burkitt fait appel à des associations de polychimiothérapies intensives, et particulièrement au protocole LMB dont l'efficacité a été démontrée et semble supérieure à celle des protocoles utilisés dans les autres types de lymphomes malins non hodgkiniens agressifs.

Les données disponibles dans la littérature concernant le traitement du lymphome de Burkitt associé au VIH sont rares, car il est rarement distingué des autres lymphomes malins non hodgkiniens survenant dans ce contexte.

Ainsi KALTER (54), en 1985, dans son article concernant 14 LMNH chez des patients homosexuels décrit 7 lymphomes de Burkitt, dont 5 sont étendus. Ces patients ne présentent pas d'altération de l'état général, le taux de CD4 est en moyenne de $240/\text{mm}^3$. Ces patients sont traités par chimiothérapie intensive compte tenu de leur bon état général. 5 présentent une rémission complète et 3 d'entre eux bénéficient d'une survie supérieure à 19 mois.

LOWENTHAL (71), en 1988 décrit 63 patients atteints d'un LMNH associé au VIH, dont 16 cas (37%) de lymphomes de Burkitt. Parmi les 7 patients de l'ensemble de la série présentant une survie supérieure à 1 an, 3 sont porteurs d'un lymphome de Burkitt. Parmi ceux-ci, 2 patients (dont un en SIDA maladie) présentent une atteinte ganglionnaire isolée avec un taux de LDH normal.

KNOWLES (60), en 1988 dans une étude portant sur 89 malades porteurs d'un LMNH associé au VIH décrit 36 cas de lymphomes de Burkitt (40% de l'effectif) traités par différents protocoles (COMP, PROMACE, MOPP) comportant tous des injections intrathécales de méthotrexate. Le taux de rémission complète est de 26% avec une survie médiane de 5.5 mois. Sur l'ensemble de la série, seuls deux patients présentent une survie prolongée de l'ordre de 4 ans, tous deux sont atteints d'un lymphome de Burkitt.

BOYLE (10), en 1990, publie une série de 41 cas, dont 11 lymphomes de Burkitt. Il ne retrouve pas de différence significative concernant la survie entre les différents types de lymphomes. Cependant, les 3 patients qui bénéficient d'une survie prolongée supérieure à 3 ans sont porteurs d'un lymphome de Burkitt.

Dans l'étude de LEVINE (66), en 1991, concernant 35 malades porteurs d'un LMNH associé au VIH traité par faibles doses de M-BACOD associées à une prophylaxie neuro-méningée par aracytine et à un traitement par zidovudine (RETROVIR®), 17 patients présentent un lymphome de Burkitt. Parmi ceux-ci, 23% sont en SIDA maladie, 53% sont en stade IV de ANN ARBOR, 17% présentent une infiltration de la moelle osseuse. Le taux de rémission complète est de 53%, la survie médiane n'est pas mentionnée.

GISSELBRECHT (36), en 1993, étudie 141 LMNH associés au VIH traités par chimiothérapie intensive (type ACVB), en excluant les patients présentant une infection opportuniste évolutive. Dans cette série, les lymphomes de Burkitt représentent 42% des cas (59 patients), avec la présence d'une infiltration médullaire dans 29% des cas. Les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt présentent un taux de rémission complète de 67% (40 cas) et une durée de survie plus importante que les patients porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules immunoblastiques.

Enfin, 2 études concernent des lymphomes de Burkitt associés à l'infection par le VIH :

- l'étude de SPINA (110), publiée en 1998, comparant 46 lymphomes de Burkitt associés au VIH à 29 cas de lymphomes de Burkitt survenant chez des patients immunocompétents, tous observés en Italie entre 1987 et 1995.
- l'étude de DAVI (22), publiée en 1998 étudiant les caractéristiques de 18 cas de lymphomes de Burkitt classiques et de 14 cas de lymphomes de Burkitt variants (dits « Burkitt-like »), survenant chez des patients infectés par le VIH, tous observés en France entre 1987 et 1995.

Dans l'étude de SPINA (110), parmi les 46 patients, 28 (67%) présentent un lymphome de Burkitt classique, 26% sont en SIDA maladie, 74% présentent un stade IV (maladie étendue). Les CD4 sont en moyenne à 235/mm³. Les patients bénéficient des protocoles de chimiothérapie suivants :

- ACVB dans 21 cas,
- CHOP dans 7 cas,
- Mini CHOP dans 1 cas,
- CHVmP/vincristine - bléomycine dans 7 cas,
- CHVmP/vincristine - bléomycine à dose réduite dans 6 cas.

De plus, 43% des patients reçoivent un traitement par facteur de croissance hématopoïétique.

Le taux de rémission complète est de 41% (18 cas) ; il n'est pas influencé par le taux de CD4. La médiane de survie est de 7 mois, elle est de 8 mois pour les patients présentant des CD4 supérieurs à 100/mm³ et de 7 mois pour les patients présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³. Cette différence est significative. Par ailleurs, l'auteur ne retrouve pas de différence significative en terme de survie selon le type morphologique de lymphome de Burkitt. Dans cette étude, la principale cause de décès est la progression du lymphome.

Parmi les patients présentant une rémission complète, 4 sont encore vivants (22%) au moment de la publication et 10 patients (71%) sont morts d'une infection opportuniste alors qu'ils étaient en rémission complète de leur lymphome.

Dans l'étude de DAVI (22), l'auteur n'observe pas de différence significative en terme de survie concernant les 2 groupes (Burkitt et Burkitt variants). Dans cette étude :

- 22 patients sont traités par le protocole ACVB : 14 porteurs d'un lymphome de Burkitt classique et 8 présentant un lymphome de Burkitt variant,
 - 12 patients présentent un stade IV : 10 lymphomes de Burkitt classiques et 2 lymphomes de Burkitt variants,
 - 4 patients sont en SIDA maladie : 1 patient présentant un lymphome de Burkitt classique, 3 porteurs d'un lymphome de Burkitt variant,

- 11 patients présentent une altération de leur état général : 8 patients porteurs d'un lymphome de Burkitt classique, 3 porteurs d'un lymphome de Burkitt variant.
- Une rémission complète est observée dans 10 cas, et 2 patients sont encore en vie au moment de la publication :
 - Un patient porteur d'un lymphome de Burkitt classique étendu avec atteinte ganglionnaire et infiltration de la moelle hématopoïétique, associé à une altération de l'état général au moment du diagnostic, sans antécédent de SIDA maladie. Il est toujours en rémission complète à 54 mois.
 - Un patient porteur d'un lymphome de Burkitt variant localisé (ganglionnaire), sans antécédent de SIDA maladie, en rémission complète à 84 mois.
- La survie moyenne parmi les patients décédés ayant présenté une rémission complète est de 15 mois (extrêmes 3-29 mois).
- 5 patients sont traités par un protocole CHOP à dose standard ou à dose réduite :
 - il s'agit d'un lymphome de Burkitt classique traité par CHOP à dose standard et de 4 lymphomes de Burkitt variants dont 2 traités par CHOP à dose standard et 2 traités par CHOP à dose réduite,
 - aucune rémission complète n'est observée,
 - la survie moyenne est de 15 mois (extrêmes 3 – 29 mois). Un patient est perdu de vue.
- Un patient porteur d'un lymphome de Burkitt classique, en stade IV (atteinte ganglionnaire, splénique, osseuse et du système nerveux central), sans antécédent de SIDA maladie, ni altération de l'état général est traité par un protocole COPADM. Il présente une rémission complète et est encore en vie à 4 ans.
- Un patient porteur d'un lymphome de Burkitt classique étendu avec altération de l'état général est traité selon le protocole AMACOP, sans efficacité, avec une survie de 7 mois.
- Un patient atteint d'un lymphome de Burkitt classique étendu, avec altération de l'état général est traité selon le protocole PROMACE, permettant d'obtenir une rémission complète et une survie de 56 mois.

- Le traitement n'est pas connu pour 2 patients porteurs d'un lymphome de Burkitt variant.

Dans cette étude, parmi les 6 patients en SIDA maladie :

- un patient est perdu de vue,
- un patient présente un lymphome de Burkitt classique étendu (avec atteinte ganglionnaire, splénique et épanchement péritonéal) associé à une altération de l'état général. Il est traité par un protocole ACVB, avec une rémission complète et une survie de 7 mois.
- un patient, porteur d'un lymphome de Burkitt variant de localisation anale isolée est traité par un protocole ACVB avec une survie de moins d'un mois.
- un patient porteur d'un lymphome de Burkitt variant avec localisations ganglionnaire et splénique, associé à une altération de l'état général est traité par ACVB, avec une rémission complète et une survie de 7 mois.
- deux patients, l'un porteur d'un lymphome de Burkitt classique, l'autre d'un lymphome de Burkitt variant, présentent une atteinte ganglionnaire isolée, sans altération de l'état général. Ils sont traités par ACVB avec une rémission complète et une survie de 29 mois.

Il est difficile de tirer des conclusions de ces différentes études qui ne permettent aucune analyse multiparamétrique. Cependant il semble que :

- les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt associés au SIDA puissent bénéficier de rémission complète durable,
- ces patients puissent être traités de manière agressive efficacement, en cas d'antécédent de SIDA maladie, lorsque la maladie lymphomateuse est localisée,
- les malades porteurs d'une maladie lymphomateuse étendue puissent également bénéficier de rémission complète prolongée

grâce à des protocoles de traitement agressifs, en l'absence de SIDA maladie.

Ainsi l'attitude thérapeutique concernant les lymphomes de Burkitt associés au SIDA ne semble pas pouvoir répondre à un schéma unique et semblent devoir être adaptée à chaque patient et prendre en considération de nombreux paramètres pour un patient donné, paramètres qui comportent les facteurs pronostiques.

TROISIEME PARTIE
DISCUSSION

Le lymphome de Burkitt est une manifestation classique du SIDA, décrite dès 1982 en même temps que les premières observations du syndrome d'immunodéficience acquise. Il représente environ 30% des lymphomes malins non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH.

Depuis 1985, de nombreux patients infectés par le VIH ont été ou sont suivis dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy. Un certain nombre de ces patients ont développé un lymphome malin non hodgkinien, mais Monsieur LEB. est le seul à avoir présenté un lymphome de Burkitt, et ce en 1999.

Dans un premier temps, nous comparerons les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques, pronostiques et thérapeutiques de notre observation, aux données de la littérature. Puis nous insisterons sur les aspects du lymphome de Burkitt associé à l'infection par le VIH, qui nous ont semblé importants.

Si l'observation de Monsieur LEB. présente de nombreux points communs avec les observations concernant l'association lymphome de Burkitt et SIDA rapportées dans la littérature, elle présente également de nombreuses différences.

□ Données anatomopathologiques

Monsieur LEB. présente un lymphome de Burkitt associé au VIH de sous-type morphologique Burkitt-like (classification OMS).

Notre observation illustre la fréquence des lymphomes de Burkitt présentant un aspect morphologique atypique dans le contexte de l'infection par le VIH.

Il s'agit bien d'un lymphome de phénotype B, monoclonal, caractérisé par une prolifération néoplasique diffuse constituée d'éléments monotones avec des cellules de taille moyenne renfermant un cytoplasme peu abondant et très basophile, associés à de nombreuses figures de mitose et d'apoptose, éléments classiquement décrits dans le lymphome de Burkitt. En revanche, les noyaux sont excentrés et

présentent une taille variable, aspects inhabituels dans le lymphome de Burkitt classique.

L'indice de prolifération, révélé par l'anticorps MIB1 (antigène Ki67 like), est de 100%, élément indispensable au diagnostic de lymphome de Burkitt dans la classification OMS en l'absence d'étude cytogénétique.

De plus, ce lymphome est associé à l'EBV, association retrouvée dans 30 à 50% des lymphomes de Burkitt classiques associés au VIH, et constatée de manière plus fréquente dans les lymphomes de Burkitt variants (80% des cas selon DAVI (22)).

□ Données cliniques

L'âge de survenue du lymphome correspond à celui décrit classiquement dans la littérature : notre patient est âgé de 32 ans au moment du diagnostic.

En revanche, son statut vis à vis de l'infection par le VIH diffère des données bibliographiques. En effet si le lymphome de Burkitt représente souvent la première manifestation de la maladie SIDA, il constitue une faible proportion des lymphomes malins non hodgkiniens diagnostiqués chez les sujets en SIDA maladie (101). Monsieur LEB., lui, est infecté par le VIH depuis 11 ans et présente un SIDA maladie suite à une pneumocystose pulmonaire depuis 3 ans quand le diagnostic de lymphome de Burkitt est posé.

Ses lymphocytes CD4 sont alors à $467/\text{mm}^3$ (soit 29% des lymphocytes totaux), ce qui est conforme aux données de la littérature puisque le lymphome de Burkitt est le plus souvent associé à un contexte d'immunodépression peu marquée (CD4 supérieurs à $200/\text{mm}^3$). Cependant DAVI (22) retrouve une immunodépression plus marquée (CD4 inférieurs à $150/\text{mm}^3$) chez les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt variant, ce qui n'est pas le cas de Monsieur LEB.

Notre patient ne présente ni altération de l'état général au moment du diagnostic ni signe général : son poids est stable depuis plusieurs années, son indice de Karnofsky est supérieur à 90%. Il ne présente ni fièvre, ni sueurs nocturnes. Dans la littérature, le lymphome de Burkitt est associé à des signes généraux dans plus de la moitié des cas (22, 110).

En revanche, Monsieur LEB. présente depuis le début de son infection par le VIH un syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante. A chaque

consultation, l'examen clinique objective la présence d'adénopathies banales, de topographie variable. Le syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante est fréquemment décrit comme un événement pouvant précéder la survenue d'un lymphome malin non hodgkinien, quel que soit le type histologique de celui-ci. Cependant, il serait plus volontiers associé à des lymphomes de topographie ganglionnaire isolée comme dans le cas de notre patient (99).

Le bilan d'extension réalisé chez Monsieur LEB. ne retrouve aucune autre localisation lymphomateuse que l'atteinte ganglionnaire inguinale droite. L'atteinte ganglionnaire isolée est une manifestation peu fréquente. En effet, dans la majorité des cas, les lymphomes de Burkitt au cours du SIDA sont des maladies anatomiquement étendues : de stades III ou IV de ANN ARBOR, avec de fréquentes localisations ganglionnaires mais le plus souvent associées à d'autres atteintes viscérales (médullaire, digestive, neurologique...). Le lymphome de Burkitt, et particulièrement le lymphome de Burkitt variant, semble être le type histologique le plus représenté dans les atteintes ganglionnaires lymphomateuses au cours du SIDA (97, 99).

❑ Facteurs pronostiques

Le seul facteur pronostique défavorable présenté par Monsieur LEB. est l'existence d'un SIDA maladie. Il est par ailleurs âgé de moins de 35 ans, en bon état général. Il présente une maladie localisée, avec des LDH normales et des CD4 supérieurs à 200/mm³.

Si l'on considère uniquement l'Indice de Pronostic International, Monsieur LEB. ne présente aucun facteur péjoratif.

❑ Traitement

Monsieur LEB. a bénéficié d'un protocole de polychimiothérapie type COPADM, protocole ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement du lymphome de Burkitt chez l'enfant mais aussi chez l'adulte immunocompétent (85, 108).

Le patient a bénéficié d'une rémission complète qui se poursuit 15 mois après l'arrêt du traitement.

Ce traitement chimiothérapique a été à l'origine de plusieurs épisodes de neutropénie fébrile, épisodes toujours parfaitement contrôlés par une antibiothérapie à large spectre associée à un traitement par facteur de croissance hématopoïétique.

Le traitement antirétroviral a été interrompu durant la chimiothérapie avec survenue d'un rebond virologique. Sa reprise à l'issue de la chimiothérapie a permis un contrôle virologique satisfaisant. En revanche, les CD4 ont diminué de manière très importante et sont actuellement stabilisés entre 150 et 200/mm³. Ils n'ont jamais retrouvé leur valeur antérieure à la chimiothérapie.

Les différents protocoles de traitement étudiés et comparés, nous l'avons vu, obtiennent des résultats décevants en matière de survie puisque la médiane de survie ne dépasse pas en général un an, contrairement au cas de notre patient. Dans la littérature, les protocoles LMB n'ont jamais été étudiés dans le contexte du SIDA. Nous les retrouvons utilisés de manière ponctuelle. Ainsi, dans la série de DAVI (22), un patient, présentant un lymphome de Burkitt classique étendu (avec atteinte ganglionnaire, osseuse, splénique et du système nerveux central) est toujours en rémission complète 48 mois après un traitement de type COPADM.

De plus, plusieurs auteurs soulignent ou décrivent la possibilité de traiter les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt associé au SIDA de manière plus agressive, avec des résultats en matière de survie supérieurs à un an (36, 54, 60) bien que ces descriptions puissent paraître anecdotiques.

Notre patient présente une atteinte ganglionnaire isolée. Les cas similaires décrits dans la littérature (22, 71) sont susceptibles de présenter de bonnes réponses au traitement et ce même en cas de SIDA maladie.

L'étude de SPINA (110), en revanche, concernant uniquement des lymphomes de Burkitt, retrouve des résultats très moyens en matière de traitement avec un taux de rémission complète de 41% pour une survie médiane de 7 mois. Cependant, l'auteur, dans cette série, ne décrit pas quels sont les caractéristiques des patients qui ont bénéficié d'une rémission durable.

Par ailleurs, peu de publications concernent l'association trithérapie et chimiothérapie. Aucune n'est spécifique du lymphome de Burkitt. Dans l'étude de LITTLE (69) concernant des patients présentant une immunité relativement préservée (CD4 supérieurs à 200/mm³), la trithérapie est interrompue durant la chimiothérapie, ceci n'empêchant pas une bonne réponse virologique des patients lors de la réintroduction de celle-ci à l'issue du traitement du lymphome, comme cela

a été le cas pour notre patient. Contrairement aux patients de la série de LITTLE, la diminution du taux de lymphocytes CD4 de notre patient, durant la chimiothérapie, n'a été que partiellement régressive.

Notre observation illustre tout particulièrement les aspects actuels importants du lymphome de Burkitt associé au SIDA alors que l'histoire naturelle de l'infection par le VIH a été considérablement et rapidement modifiée, dans les pays occidentaux tout au moins, par les traitements antirétroviraux. En effet Monsieur LEB. a présenté un lymphome de Burkitt ganglionnaire, de sous-type morphologique Burkitt-like, après 11 ans d'évolution de son infection par le VIH, alors qu'il était en SIDA maladie et traité par trithérapie depuis 3 ans. Il a pu bénéficier avec succès d'une chimiothérapie efficace de type COPADM, protocole utilisé spécifiquement dans ce type histologique chez le sujet immunocompétent.

Concernant l'aspect anatomopathologique, les lymphomes de Burkitt associés au SIDA peuvent se présenter sous 3 aspects morphologiques : le lymphome de Burkitt classique, et les lymphomes de Burkitt variants (lymphome de Burkitt-like et lymphome de Burkitt à différenciation plasmoblastique), décrits et réunis au sein d'une même entité très récemment, en 1999, dans la classification OMS (47).

Auparavant ces lymphomes de Burkitt variants, qui peuvent présenter dans le cadre de l'infection par le VIH de grandes atypies morphologiques avec des aspects très variables selon la proportion des différents types cellulaires représentés au sein de la population tumorale, étaient regroupés dans une entité provisoire appelée « lymphome de Burkitt-like » (46). Certains pathologistes rapprochaient cette catégorie des lymphomes B diffus à grandes cellules. Ceci illustre la difficulté, tout particulièrement dans le cadre du SIDA, du diagnostic anatomopathologique de ces lymphomes variants et le risque dans certains cas de les étiqueter lymphomes B diffus à grandes cellules si l'on ne se réfère qu'à l'aspect morphologique. Ceci montre donc l'importance des études cytogénétiques (mise en évidence du réarrangement de c-myc) ou le cas échéant de la mesure de l'indice de prolifération tumorale, dans le diagnostic du lymphome de Burkitt qu'il soit classique ou variant.

Le problème du diagnostic anatomopathologique est soulevé dans de nombreuses publications, et particulièrement la difficulté pour de nombreux auteurs de classer les lymphomes selon des critères strictement morphologiques. (17, 111).

De plus, un diagnostic anatomopathologique précis nous est apparu primordial compte-tenu des conséquences thérapeutiques qui en découlaient (le lymphome de Burkitt semblant pouvoir être traité dans certains cas de manière plus agressive et avec de meilleurs résultats qu'un lymphome B diffus à grandes cellules immunoblastiques).

Enfin il n'existe pas d'analyse précise dans la littérature permettant d'établir clairement des différences de présentation clinique entre lymphomes de Burkitt classique et lymphomes de Burkitt variants. Ces derniers, cependant, semblent selon DAVI (22) plus fréquemment associés à l'EBV (80% des cas versus 50%) et sont associés à un taux de CD4 plus bas ($120/\text{mm}^3$ en moyenne). Ce profil paraît intermédiaire entre le lymphome de Burkitt classique et les lymphomes B diffus à grandes cellules immunoblastiques.

Concernant les aspects cliniques des lymphomes de Burkitt associés au SIDA, notre revue de la littérature retrouve peu d'analyses très détaillées. Par ailleurs, la plupart des publications sont rétrospectives et concernent des patients ne bénéficiant pas encore de la trithérapie contrairement à notre patient. Ainsi, il est probable que l'aspect clinique des lymphomes malins non hodgkiniens associés au VIH dont le lymphome de Burkitt, soit modifié par la trithérapie. Dans une publication récente, MATTHEWS (76) étudie les caractéristiques de LMNH survenus dans un hôpital anglais entre 1985 et 1999. Il isole deux groupes : les LMNH survenus entre 1985 et 1996, et ceux diagnostiqués entre 1996 et 1999, période où la trithérapie est instaurée. Les lymphomes décrits chez les patients sous association d'antirétroviraux entre 1996 et 1999 surviennent chez des sujets plus âgés, avec des CD4 plus élevés ($214/\text{mm}^3$ en moyenne), et en relativement bon état général par opposition à ceux décrits entre 1985 et 1996.

Par ailleurs, la physiopathologie du lymphome de Burkitt fait davantage intervenir les événements géniques que le rôle du déficit immunitaire, en tout cas dans son aspect quantitatif. Ceci est bien corrélé à la clinique puisque ces lymphomes sont classiquement décrits chez des patients présentant une immunité relativement

préservée (CD4 supérieurs à 200/mm³), contrairement aux lymphomes immunoblastiques. Actuellement les traitements antirétroviraux de plus en plus efficaces et variés permettent un bon contrôle de l'infection par le VIH avec un maintien des CD4, une diminution des infections opportunistes et l'allongement de la survie des patients. Ce contexte semble être en théorie celui dans lequel se développent les lymphomes de Burkitt associés au SIDA (93).

Enfin, il nous semble que le traitement du lymphome de Burkitt associé au SIDA devrait faire l'objet d'études spécifiques dans les années à venir.

En effet, les sujets infectés par le VIH bénéficient désormais d'une survie très supérieure grâce à la trithérapie qui a permis une régression importante de l'incidence des infections opportunistes. Les néoplasies et particulièrement les LMNH pourraient être dans le futur la principale cause de mortalité au sein de cette population. Il paraît donc important dans ce contexte de maîtriser et d'optimiser le traitement des LMNH au sein desquels le lymphome de Burkitt occupe une place unique pour différentes raisons:

Ce lymphome est curable dans la population générale grâce à l'utilisation de chimiothérapies très agressives, propres à cette indication.

Dans la littérature, des cas de lymphomes de Burkitt associés au SIDA bénéficiant de rémission complète durable sont rapportés.

De plus, le lymphome de Burkitt survient chez des patients présentant un statut immunitaire relativement conservé. Ces patients seront sans doute de plus en plus nombreux dans les années à venir et constituent peut-être une population de pronostic plus favorable.

CONCLUSION

Le lymphome de Burkitt reste un problème d'actualité parmi les patients infectés par le VIH et ce en dépit des progrès du traitement antirétroviral. C'est un lymphome survenant classiquement dans un contexte d'immunité relativement préservée. C'est pourquoi il représentait souvent la première manifestation du SIDA et il était rarement décrit lors de la maladie SIDA.

Actuellement, les patients sous trithérapie présentent une survie prolongée et une immunité souvent peu altérée. Il est possible qu'ils soient ainsi plus exposés à la survenue de ce type histologique de lymphome qui pourrait représenté à l'avenir une cause non négligeable de mortalité chez ces patients.

Une prise en charge adaptée et optimale de ce lymphome paraît donc particulièrement importante dans ce contexte. Elle nécessite d'une part un diagnostic anatomopathologique précis en raison des nombreuses atypies morphologiques du lymphome de Burkitt au cours du SIDA. Elle nécessite d'autre part une maîtrise des modalités thérapeutiques. En effet les lymphomes de Burkitt sont des néoplasmes très agressifs nécessitant le recours à des protocoles de chimiothérapie lourde, spécifiques, seules gages d'une guérison dans la population générale, protocoles dont l'efficacité mais surtout la tolérance n'ont jamais été étudiées dans le cadre du SIDA.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARSENEAU JC, CANELLOS GP, BANKS PM, BERARD CW, GRALNICK HR, DE VITA VT Jr.

American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. I. Clinical factors relating to prolonged survival.

Am J Med 1975;58(3):314-21

2. BALLERINI P, GAIDANO G, GONG JZ, TASSI V, SAGLIO G, KNOWLES DM, DALLA-FAVERA R.

Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma.

Blood 1993;81(1):166-76

3. BARRIGA F, WHANG-PENG J, LEE E, MORROW C, JAFFE E, COSSMAN J, MAGRATH IT.

Development of a second clonally discrete Burkitt's lymphoma in a human immunodeficiency virus-positive homosexual patient.

Blood 1988;72(2):792-5

4. BERAL V, PETERMAN T, BERKELMAN R, JAFFE H.

AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma.

Lancet 1991;337(8745):805-9

5. BERMUDEZ MA, GRANT KM, RODVIEN R, MENDES F.

Non-Hodgkin's lymphoma in a population with or at risk for acquired immunodeficiency syndrome: indications for intensive chemotherapy.

Am J Med 1989;86(1):71-6

6. BERNHEIM A, BERGER R, LENOIR G.

Cytogenetic studies on African Burkitt's lymphoma cell lines: t(8;14), t(2;8) and t(8;22) translocations.

Cancer Genet Cytogenet 1981;3(4):307-15

7. BERNHEIM A, BERGER R.

Cytogenetic studies of Burkitt lymphoma-leukemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome.

Cancer Genet Cytogenet 1988;32(1):67-74

8. BHATIA K, SPANGLER G, GAIDANO G, HAMDY N, DALLA-FAVERA R, MAGRATH I.

Mutations in the coding region of c-myc occur frequently in acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas.

Blood 1994;84(3):883-8

9. BIGGAR RJ, HORM J, GOEDERT JJ, MELBYE M.

Cancer in a group at risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) through 1984.

Am J Epidemiol 1987;126(4):578-86

10. BOYLE MJ, SWANSON CE, TURNER JJ, THOMPSON IL, ROBERTS J, PENNY R, COOPER DA.

Definition of two distinct types of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma.

Br J Haematol 1990;76(4):506-12

11. BREEN EC, VAN DER MEIJDEN M, CUMBERLAND W, KISHIMOTO T, DETELS R, MARTINEZ-MAZA O.

The development of AIDS-associated Burkitt's/small noncleaved cell lymphoma is preceded by elevated serum levels of interleukin 6.

Clin Immunol. 1999;92(3):293-9.

12. BURKITT DP.

A sarcoma involving the jaws in African children.

Br J Surg 1958;46:218-23

13. CARBONE A, DOLCETTI R, GLOGHINI A, MAESTRO R, VACCHER E, DI LUCA D, TIRELLI U, BOIOCCHI M.

Immunophenotypic and molecular analyses of acquired immune deficiency syndrome-related and Epstein-Barr virus-associated lymphomas: a comparative study.

Hum Pathol 1996;27(2):133-46

14. CARBONE A, GLOGHINI A, GAIDANO G, CILIA AM, BASSI P, POLITO P, VACCHER E, SAGLIO G, TIRELLI U.

AIDS-related Burkitt's lymphoma. Morphologic and immunophenotypic study of biopsy specimens.

Am J Clin Pathol 1995;103(5):561-7

15. CARBONE A, TIRELLI U, VACCHER E, VOLPE R, GLOGHINI A, BERTOLA G, DE RE V, ROSSI C, BOIOCCHI M, MONFARDINI S.

A clinico-pathologic study of lymphoid neoplasms associated with human immunodeficiency virus infection in Italy.

Cancer 1991;68(4):842-52

16. CARBONE A, TIRELLI U, GLOGHINI A, VOLPE R, BOIOCCHI M.

Human immunodeficiency-virus associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression.

J Clin Oncol 1993 ;11(9):1674-81

17. CARBONE A, CANZONIERI V, GLOGHINI A, RINALDO A, GAIDANO G, FERLITO A.

Burkitt's lymphoma: historical background and recent insights into classification and pathogenesis.

Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109(7):693-702

18. CARBONE PP, BERARD CW, BENNETT JM, ZIEGLER JL, COHEN MH, GERBER P.

NIH clinical staff conference. Burkitt's tumor.

Ann Intern Med 1969;70(4):817-32

19. CHAGANTI RS, JHANWAR SC, KOZINER B, ARLIN Z, MERTELSMANN R, CLARKSON BD.

Specific translocations characterize Burkitt's-like lymphoma of homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome.

Blood 1983;61(6):1265-8

20. COOK-MOZAFFARI P, NEWTON R, BERAL V, BURKITT DP.

The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic.

Br J Cancer 1998;78(11):1521-8

21. DALLA-FAVERA R, BREGNI M, ERIKSON J, PATTERSON D, GALLO RC, CROCE CM.

Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells.

Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79(24):7824-7

22. DAVI F, DELECLUSE HJ, GUIET P, GABARRE J, FAYON A, GENTILHOMME O, FELMAN P, BAYLE C, BERGER F, AUDOUIN J, BRYON PA, DIEBOLD J, RAPHAEL M.

Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group.

J Clin Oncol 1998;16(12):3788-95

23. DELECLUSE HJ, RAPHAEL M, MAGAUD JP, FELMAN P, ALSAMAD IA, BORNKAMM GW, LENOIR GM.

Variable morphology of human immunodeficiency virus-associated lymphomas with c-myc rearrangements. The French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors, I.

Blood 1993;82(2):552-63

24. DIEBOLD J, RAPHAEL M, PREVOT S, AUDOUIN J.
Lymphomas associated with HIV infection.
Cancer Surv 1997;30:263-93
25. DOLL DC, LIST AF.
Burkitt's lymphoma in a homosexual.
Lancet 1982;1(8279):1026-7
26. EGERTER DA, BECKSTEAD JH.
Malignant lymphomas in the acquired immunodeficiency syndrome. Additional evidence for a B-cell origin.
Arch Pathol Lab Med 1988;112(6):602-6
27. ERIKSON J, AR-RUSHDI A, DRWINGA HL, NOWELL PC, CROCE CM.
Transcriptional activation of the translocated c-myc oncogene in Burkitt lymphoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80(3):820-4
28. GAIDANO G, CARBONE A.
AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology.
Br J Haematol 1995;90(2):235-43
29. GAIDANO G, PASTORE C, GLOGHINI A, CANZONIERI V, CAPELLO D, FRANCESCHI S, SAGLIO G, CARBONE A.
Genetic heterogeneity of AIDS-related small non-cleaved cell lymphoma.
Br J Haematol 1997;98(3):726-32
30. GAIDANO G, CARBONE A, DALLA-FAVERA R.
Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity.
Am J Pathol 1998;152(3):623-30

31. GAIDANO G, BALLERINI P, GONG JZ, INGHIRAMI G, NERI A, NEWCOMB EW, MAGRATH IT, KNOWLES DM, DALLA-FAVERA R.

p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(12):5413-7

32. GAIDANO G, CAPELLO D, CARBONE A.

The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis.

Semin Oncol 2000;27(4):431-41

33. GAIL MH, PLUDA JM, RABKIN CS, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ, HORM JW, SONDIK EJ, YARCHOAN R, BRODER S.

Projections of the incidence of non-Hodgkin's lymphoma related to acquired immunodeficiency syndrome.

J Natl Cancer Inst 1991;83(10):695-701

34. GANSER A, CARLO-STELLA C, BARTRAM CR, BOEHM T, HEIL G, HENGLEIN B, MULLER H, RAGHAVACHAR A, VON BRIESEN H, GRIESINGER F, VÖLKERS B., RUEBSAMEN-WAIGMANN H., HELM E.B., HOELZER D.

Establishment of two Epstein-Barr virus negative Burkitt cell lines from a patient with AIDS and B-cell lymphoma.

Blood 1988;72(4):1255-60

35. GILL PS, LEVINE AM, KRAILO M, RARICK MU, LOUREIRO C, DEYTON L, MEYER P, RASHEED S.

AIDS-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials.

J Clin Oncol 1987;5(9):1322-8

36. GISSELBRECHT C, OKSENHENDLER E, TIRELLI U, LEPAGE E, GABARRE J, FARCET JP, GASTALDI R, COIFFIER B, THYSS A, RAPHAEL M, MONFARDINI S, for the French-Italian Cooperative Group.
Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy.
Am J Med 1993;95(2):188-96
37. GOEDERT JJ.
The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies.
Semin Oncol 2000;27(4):390-401
38. GORDON EM, BERKOWITZ RJ, STRANDJORD SE, KURCZYNSKI EM, GOLDBERG JS, COCCIA PF.
Burkitt lymphoma in a patient with classic hemophilia receiving factor VIII concentrates.
J Pediatr 1983;103(1):75-7
39. GROOPMAN JE, SULLIVAN JL, MULDER C, GINSBURG D, ORKIN SH, O'HARA CJ, FALCHUK K, WONG-STAAAL F, GALLO RC.
Pathogenesis of B cell lymphoma in a patient with AIDS.
Blood 1986;67(3):612-5
40. GRULICH AE, WAN X, LAW MG, MILLIKEN ST, LEWIS CR, GARSIA RJ, GOLD J, FINLAYSON RJ, COOPER DA, KALDOR JM.
B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS.
AIDS 2000;14(2):133-40
41. HALUSKA FG, RUSSO G, KANT J, ANDREEF M, CROCE CM.
Molecular resemblance of an AIDS-associated lymphoma and endemic Burkitt lymphomas : implications for their pathogenesis.
Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86(22):8907-11

42. HAMILTON-DUTOIT SJ, PALLESEN G, FRANZMANN MB, KARKOV J, BLACK F, SKINHOJ P, PEDERSEN C.

AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization.

Am J Pathol 1991;138(1):149-63

43. HAMILTON-DUTOIT SJ, REA D, RAPHAEL M, SANDVEJ K, DELECLUSE HJ, GISSELBRECHT C, MARELLE L, VAN KRIEKEN HJ, PALLESEN G.

Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency.

Am J Pathol 1993;143(4):1072-85

44. HAMILTON-DUTOIT SJ, RAPHAEL M, AUDOUIN J, DIEBOLD J, LISSE I, PEDERSEN C, OKSENHENDLER E, MARELLE L, PALLESEN G.

In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site.

Blood 1993;82(2):619-24

45. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J.

Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms.

Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:3-10

46. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, BANKS PM, CHAN JK, CLEARY ML, DELSOL G, DE WOLF-PEETERS C, FALINI B, GATTER KC.

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group.

Blood 1994;84(5):1361-92

47. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J, LISTER TA, BLOOMFIELD CD.

The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, Novembre 1997.

Ann Oncol 1999;10(12):1419-32

48. HERNDIER BG, KAPLAN LD, MCGRATH MS.

Pathogenesis of AIDS lymphomas.

AIDS 1994;8(8):1025-49

49. HUI PK, FELLER AC, LENNERT K.

High-grade non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. I. Histopathology.

Histopathology 1988;12(2):127-43

50. HUTCHISON RE, FINCH C, KEPNER J, FULLER C, BOWMAN P, LINK M, SCHWENN M, LAVER J, DESAI S, BARRETT D, MURPHY SB.

Burkitt lymphoma is immunophenotypically different from Burkitt-like lymphoma in young persons.

Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:35-8

51. IOACHIM HL, DORSETT B, CRONIN W, MAYA M, WAHL S.

Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic, and viral characteristics of 111 cases.

Hum Pathol 1991;22(7):659-73

52. JAFFE ES, DIEBOLD J, HARRIS NL, MULLER-HERMELINK HK, FLANDRIN G, VARDIMAN JW.

Burkitt's lymphoma: a single disease with multiple variants. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues.

Blood 1999;93(3):1124

53. KAFE H, WECHSLER J, GAULARD P, GOSSELIN B.

Le virus d'Epstein-Barr : implications en pathologie.

Ann Pathol 1998;18(1):16-28

54. KALTER SP, RIGGS SA, CABANILLAS F, BUTLER JJ, HAGEMEISTER FB, MANSELL PW, NEWELL GR, VELASQUEZ WS, SALVADOR P, BARLOGIE B, RIOS ADAN, HERSH EM.

Aggressive non-Hodgkin's lymphomas in immunocompromised homosexual males.

Blood 1985;66(3):655-9

55. KAPLAN LD, ABRAMS DI, FEIGAL E, MCGRATH M, KAHN J, NEVILLE P, ZIEGLER J, VOLBERDING PA.

AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco.

JAMA 1989;261(5):719-24

56. KAPLAN LD, STRAUS DJ, TESTA MA, VON ROENN J, DEZUBE BJ, COOLEY TP, HERNDIER B, NORTHFELT DW, HUANG J, TULPULE A, LEVINE AM.

Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group.

N Engl J Med 1997;336(23):1641-8

57. KAPLAN LD, SHIRAMIZU B, HERNDIER B, HAHN J, MEEKER TC, NG V, VOLBERDING PA, MCGRATH MS.

Influence of molecular characteristics on clinical outcome in human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: identification of a subgroup with favorable clinical outcome.

Blood 1995;85(7):1727-35

58. KAPLAN LD.

Clinical management of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma.

J Natl Cancer Inst Monogr 1998;(23):101-5

59. KARP JE, BRODER S.

The pathogenesis of AIDS lymphomas: a foundation for addressing the challenges of therapy and prevention.

Leuk Lymphoma 1992;8(3):167-88

60. KNOWLES DM, CHAMULAK GA, SUBAR M, BURKE JS, DUGAN M, WERNZ J, SLYWOTZKY C, PELICCI G, DALLA-FAVERA R, RAPHAEL B.

Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986).

Ann Intern Med 1988;108(5):744-53

61. KNOWLES DM.

Molecular pathology of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma.

Semin Diagn Pathol 1997;14(1):67-82

62. LEVINE AM.

Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma.

Blood 1992;80(1):8-20

63. LEVINE AM.

Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects.

Semin Oncol 2000;27(4):442-53

64. LEVINE AM, TULPUL A, ESPINA B, BOSWELL W, BUCKLEY J, RASHEED S, STAIN S, PARKER J, NATHWANI B, GILL PS.

Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Effect on human immunodeficiency virus and serum interleukin-6 levels over time.

Cancer 1996;78(3):517-26

65. LEVINE AM, MEYER PR, BEGANDY MK, PARKER JW, TAYLOR CR, IRWIN L, LUKES RJ.

Development of B-cell lymphoma in homosexual men. Clinical and immunologic findings.

Ann Intern Med 1984;100(1):7-13

66. LEVINE AM, WERNZ JC, KAPLAN L, RODMAN N, COHEN P, METROKA C, BENNETT JM, RARICK MU, WALSH C, KAHN J, MILES S, EHRLMANN WC, FEINBERG J, NATHWANI B, GILL PS, MITSUYASU R.

Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial.

JAMA 1991;266(1):84-8

67. LEVINE AM, SULLIVAN-HALLEY J, PIKE MC, RARICK MU, LOUREIRO C, BERNSTEIN-SINGER M, WILLSON E, BRYNES R, PARKER J, RASHEED S, GILL PS.

Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival.

Cancer 1991;68(11):2466-72

68. LEVINE PH, CONNELLY RR, BERARD CW, O'CONNOR GT, DORFMAN RF, EASTON JM, DE VITA VT.

The American Burkitt Lymphoma Registry: a progress report.

Ann Intern Med 1975;83(1):31-6

69. LITTLE RF, YARCHOAN R, WILSON WH.

Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy.

Curr Opin Oncol 2000;12(5):438-44

70. LOMBARDI L, NEWCOMB EW, DALLA-FAVERA R.

Pathogenesis of Burkitt lymphoma: expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV-infected human B lymphoblasts.

Cell 1987;49(2):161-70

71. LOWENTHAL DA, STRAUS DJ, CAMPBELL SW, GOLD JW, CLARKSON BD, KOZINER B.

AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital experience.

Cancer 1988;61(11):2325-37

72. MAGRATH I, ADDE M, SHAD A, VENZON D, SEIBEL N, GOOTENBERG J, NEELY J, ARNDT C, NIEDER M, JAFFE E, WITTES RA, HORAK ID.

Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen.

J Clin Oncol 1996;14(3):925-34

73. MAGRATH I, JAIN V, BHATIA K.

Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma.

Semin Cancer Biol 1992;3(5):285-95

74. MAGRATH IT.

African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment.

Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13(2):222-46

75. MANN RB, JAFFE ES, BRAYLAN RC, NANBA K, FRANK MM, ZIEGLER JL, BERARD CW.

Non-endemic Burkitt's lymphoma. A B-cell tumor related to germinal centers.

N Engl J Med 1976;295(13):685-91

76. MATTHEWS GV, BOWER M, MANDALIA S, POWLES T, NELSON MR, GAZZARD BG.

Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy.

Blood 2000;96(8):2730-4

77. MOORE RD, KESSLER H, RICHMAN DD, FLEXNER C, CHAISSON RE.
Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine.
JAMA 1991;265(17):2208-11
78. NAKAMURA H, SAID JW, MILLER CW, KOEFFLER HP.
Mutation and protein expression of p53 in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas.
Blood 1993;82(3):920-6
79. NERI A, BARRIGA F, INGHIRAMI G, KNOWLES DM, NEEQUAYE J, MAGRATH IT, DALLA-FAVERA R.
Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma.
Blood 1991;77(5):1092-5
80. NEUMANN Y, TOREN A, MANDEL M, MARTINOWITZ U, VARON D, RAMOT B, BEN-BASSAT I, RECHAVI G.
Favorable response of pediatric AIDS-related Burkitt's lymphoma treated by aggressive chemotherapy.
Med Pediatr Oncol 1993;21(9):661-4
81. NIEDOBITEK G, AGATHANGGELOU A, ROWE M, JONES EL, JONES DB, TURKAGUMA P, ORYEMA J, WRIGHT DH, YOUNG LS.
Heterogeneous expression of Epstein-Barr virus latent proteins in endemic Burkitt's lymphoma.
Blood 1995;86(2):659-65
82. NKRUMAH FK, PERKINS IV.
Burkitt's lymphoma: a clinical study of 110 patients.
Cancer 1976;37(2):671-6

83. OBRAMS GI, GRUFFERMAN S.
Epidemiology of HIV associated non-Hodgkin lymphoma.
Cancer Surv 1991;10:91-102
84. OKSENHENDLER E, LEVY Y.
Lymphomes non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH.
Médecine thérapeutique 1996;2, hors série : 72-84
85. PATTE C, MICHON J, BOUFFET E, LEVERGER G, ROBERT A, BERTRAND Y, MUNZER M, THYSS A, PEREL Y, LEJARS O.
High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL) as result of the LMB 89 Protocol of the SFOP : Abstract ASCO, Annual Meeting, Mai 1992.
86. PAYNE CM, GROGAN TM, CROMEY DW, BJORE CG Jr, KERRIGAN DP.
An ultrastructural morphometric and immunophenotypic evaluation of Burkitt's and Burkitt's-like lymphomas.
Lab Invest 1987;57(2):200-18
87. PEDERSEN C, BARTON SE, CHIESI A, SKINHOJ P, KATLAMA C, JOHNSON A, VAN LUNZEN J, HIRSCHL B, MAAYAN S, LUNDGREN JD.
HIV-related non-Hodgkin's lymphoma among European AIDS patients. AIDS in Europe Study Group.
Eur J Haematol 1995;55(4):245-50
88. PELICCI PG, KNOWLES DM II, ARLIN ZA, WIECZOREK R, LUCIW P, DINA D, BASILICO C, DALLA-FAVERA R.
Multiple monoclonal B cell expansions and c-myc oncogene rearrangements in acquired immune deficiency syndrome-related lymphoproliferative disorders. Implications for lymphomagenesis.
J Exp Med 1986;164(6):2049-60

89. PELICCI PG, KNOWLES DM II, MAGRATH I, DALLA-FAVERA R.
Chromosomal breakpoints and structural alterations of the c-myc locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt lymphoma.
Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(9):2984-8
90. PETERSEN JM, TUBBS RR, SAVAGE RA, CALABRESE LC, PROFFITT MR, MANOLOVA Y, MANOLOV G, SHUMAKER A, TATSUMI E, MCCLAIN K, et al.
Small noncleaved B cell Burkitt-like lymphoma with chromosome t(8;14) translocation and Epstein-Barr virus nuclear-associated antigen in a homosexual man with acquired immune deficiency syndrome.
Am J Med 1985;78(1):141-8
91. PLUDA JM, VENZON DJ, TOSATO G, LIETZAU J, WYVILL K, NELSON DL, JAFFE ES, KARP JE, BRODER S, YARCHOAN R.
Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy.
J Clin Oncol 1993;11(6):1099-107
92. PLUDA JM, YARCHOAN R, JAFFE ES, FEUERSTEIN IM, SOLOMON D, STEINBERG SM, WYVILL KM, RAUBITSCHKE A, KATZ D, BRODER S.
Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy.
Ann Intern Med 1990;113(4):276-82
93. PORCU P, CALIGIURI MA.
Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: future directions.
Semin Oncol 2000;27(4):454-62
94. RAPHAEL M.
Virus d'Epstein-Barr et tumeurs associées
Ann Pathol 1998;18(5 Suppl):74

95. RAPHAEL M.

Rôle du virus Epstein-Barr dans les proliférations lymphoïdes.

Bull Acad Natl Med 1997;181(6):999-1007

96. RAPHAEL M, ECLACHE V, MARTIN A, FEUILLARD J.

Les lymphomes du SIDA.

Médecine sciences 1995;11:713-22

97. RAPHAEL MM, AUDOUIN J, TULLIEZ M, MICHIELS JF, BERGER F, D'AGAY MF, GAULARD P, MERLIO JP, MARELLE L, GISSELBRECHT C, BRYON PA, DIEBOLD J for the French Study Group for HIV-Associated tumors.

Anatomic and histologic distribution of 448 cases of AIDS-related non Hodgkin's lymphomas.

Blood 1993 ;82(10 Suppl 1) :386a

98. RAPHAEL MM, AUDOUIN J, LAMINE M, DELECLUSE HJ, VUILLAUME M, LENOIR GM, GISSELBRECHT C, LENNERT K, DIEBOLD J.

Immunophenotypic and genotypic analysis of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. Correlation with histologic features in 36 cases.

French Study Group of Pathology for HIV-Associated Tumors.

Am J Clin Pathol 1994;101(6):773-82

99. RAPHAEL M, GENTILHOMME O, TULLIEZ M, BYRON PA, DIEBOLD J.

Histopathologic features of high-grade non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome. The French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors.

Arch Pathol Lab Med 1991;115(1):15-20

100. ROITHMANN S, ANDRIEU JM.

Clinical and biological characteristics of malignant lymphomas in HIV-infected patients.

Eur J Cancer 1992;28A(8-9):1501-8

101. ROITHMANN S, TOURANI JM, ANDRIEU JM.
AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma.
Lancet 1991;338(8771):884-5
102. SCHULZ TF, BOSHOF CH, WEISS RA.
HIV infection and neoplasia.
Lancet 1996;348(9027):587-91
103. SHIBATA D, WEISS LM, HERNANDEZ AM, NATHWANI BN,
BERNSTEIN L, LEVINE AM.
Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the
human immunodeficiency virus.
Blood 1993;81(8):2102-9
104. SHIBUYA A, SAITOH K, TSUNEYOSHI H, TANAKA S.
Burkitt's lymphoma in a haemophiliac.
Lancet 1983;2(8364):1432
105. SHIRAMIZU B, MCGRATH MS.
Molecular pathogenesis of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma.
Hematol Oncol Clin North Am 1991;5(2):323-30
106. SHIRAMIZU B, BARRIGA F, NEEQUAYE J, JAFRI A, DALLA-FAVERA
R, NERI A, GUTTIEREZ M, LEVINE P, MAGRATH I.
Patterns of chromosomal breakpoint locations in Burkitt's lymphoma: relevance to
geography and Epstein-Barr virus association.
Blood 1991;77(7):1516-26
107. SOLAL-CELIGNY PH.
Lymphomes – Lymphomes non hodgkiniens – Maladie de Hodgkin (3^o Edition)
Paris : Editions Frison-Roche, 1997. – 535 p

108. SOUSSAIN C, PATTE C, OSTRONOFF M, DELMER A, RIGAL-HUGUET F, CAMBIER N, LEPRISE PY, FRANCOIS S, CONY-MAKHOUL P, HAROUSSEAU JL, JANVIER M, CHAUVENET L, WITZ F, PICO JL.

Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols.

Blood 1995;85(3):664-74

109. SPINA D, LEONCINI L, MEGHA T, GALLORINI M, DISANTU A, TOSI P, ABINYA O, WYONG'O A, PILERI S, KRAFT R, LAISSUE JA, COTTIER H.

Cellular kinetic and phenotypic heterogeneity in and among Burkitt's and Burkitt-like lymphomas.

J Pathol 1997;182(2) :145-150

110. SPINA M, TIRELLI U, ZAGONEL V, GLOGHINI A, VOLPE R, BABARE R, ABBRUZZESE L, TALAMINI R, VACCHER E, CARBONE A.

Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients.

Cancer 1998;82(4):766-74

111. SPINA M, VACCHER E, CARBONE A, TIRELLI U.

Neoplastic complications of HIV infection.

Ann Oncol 1999;10(11):1271-86

112. STRAUS DJ, HUANG J, TESTA MA, LEVINE AM, KAPLAN LD.

Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma : analysis of AIDS clinical trials group protocol 142—low-dose versus standard dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

J Clin Oncol 1998;16(11):3601-6

113. SUBAR M, NERI A, INGHIRAMI G, KNOWLES DM, DALLA-FAVERA R.

Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma.

Blood 1988;72(2):667-71

114. TIRELLI U, ERRANTE D, OKSENHENDLER E, VACCHER E, GASTALDI R, RIZZARDINI G, MONFARDINI S, GISSELBRECHT C.

The treatment of AIDS-related lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group.
JAMA 1992;267(4):509-10

115. WHANG-PENG J, LEE EC, SIEVERTS H, MAGRATH IT.

Burkitt's lymphoma in AIDS: cytogenetic study.

Blood 1984;63(4):818-22

116. WRIGHT DH.

What is Burkitt's lymphoma?

J Pathol 1997;182(2):125-7

117. YANO T, VAN KRIEKEN JH, MAGRATH IT, LONGO DL, JAFFE ES, RAFFELD M.

Histogenetic correlations between subcategories of small noncleaved cell lymphomas.

Blood 1992;79(5):1282-90

118. ZIEGLER JL, BECKSTEAD JA, VOLBERDING PA, ABRAMS DI, LEVINE AM, LUKES RJ, GILL PS, BURKES RL, MEYER PR, METROKA CE, ET AL.

Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med 1984;311(9):565-70

119. ZIEGLER JL, DREW WL, MINER RC, MINTZ L, ROSENBAUM E, GERSHOW J, LENNETTE ET, GREENSPAN J, SHILLITOE E, BECKSTEAD J, CASAVANT C, YAMAMOTO K.

Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men.

Lancet 1982;2(8299):631-3

120. ZIEGLER JL.

Burkitt's lymphoma.

N Engl J Med 1981;305(13):735-45

121. Histopathological definition of Burkitt's tumor.

Bull WHO 1969;40:601-607

122. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project.

Cancer 1982;49(10):2112-35

123. Proposed World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Abstract Society for Hematopathology Program. Orlando, mars 1997.

Am J Surg Pathol. 1997;21(1):114-21

124. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services.

Ann Intern Med 1985;103(3):402-3

ANNEXES

ANNEXE 1

Protocole thérapeutique LMB 95 concernant les lymphomes de Burkitt étendus sans atteinte neuro-méningée ni médullaire.

Phase de cytoréduction initiale : COP

Cyclophosphamide	300 mg/m ²	Intraveineuse	J1
Vincristine	1 mg/m ² (max 2mg)	Intraveineuse	J1
Prednisolone	60 mg/m ² /j	Per os ou intraveineuse	J1 à J7
Méthotrexate + hémisuccinate d'hydrocortisone	15 mg	Intrathécale	J1

Induction : 2 cures de COPADM

A commencer à J8 du COP

COPADM 1 :

Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	Intraveineuse	J1
Méthotrexate Haute Dose + acide folinique	3 g/m ²	Intraveineuse	J1 J2 à J6
Méthotrexate + hémisuccinate d'hydrocortisone	15 mg	Intrathécale	J2 à J6
Cyclophosphamide	500 mg/m ² /j	Intraveineuse	J2, J3, J4
Adriamycine	60 mg/m ²	Intraveineuse	J2
Prednisolone	60 mg/m ² /j	Per os ou intraveineuse	J1 à J5 puis arrêt en 3 j

COPADM 2 :

A commencer à J18 du COPADM 1 si leucocytes > 2000/mm³ et plaquettes > 100000/mm³

Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg)	Intraveineuse	J1 et J6
Méthotrexate Haute Dose + acide folinique	3 g/m ²	Intraveineuse	J1 J2 à J6
Méthotrexate + hémisuccinate d'hydrocortisone	15 mg	Intrathécale	J2 à J6
Cyclophosphamide	1 g/m ² /j	Intraveineuse	J2, J3, J4
Adriamycine	60 mg/m ²	Intraveineuse	J2
Prednisolone	60 mg/m ² /j	Per os ou intraveineuse	J1 à J5 puis arrêt en 3 j

Consolidation : 2 cures de CYM

A commencer à J21 du COPADM2 et du CYM1

Méthotrexate Haute Dose + acide folinique	3 g/m ²	Intraveineuse	J1 J2 à J4
Méthotrexate + hémisuccinate d'hydrocortisone	15 mg	Intrathécale	J2
Cytarabine	100 mg/m ² /j	Intraveineuse continue	J2 à J6
Cytarabine + Hémisuccinate d'hydrocortisone	40 mg	Intrathécale	J7

Cycle de fin de traitement

A commencer à J21 de la 2^{ème} cure de CYM

Prednisolone	60 mg/m ² /j	Per os ou intraveineuse	J1 à J5
Méthotrexate Haute Dose	3 g/m ²	Intraveineuse	J1
+ acide folinique			J2 à J4
Méthotrexate + hémisuccinate	15 mg	Intrathécale	J2
d'hydrocortisone			
Cyclophosphamide	500 mg/m ² /j	Intraveineuse	J1 et J2
Adriamycine	60 mg/m ²	Intraveineuse	J2
Vincristine	2 mg	Intraveineuse	J1

La réponse au COP doit être évaluée à J7. Les patients n'ayant pas répondu (stabilisation ou progression tumorale) recevront des cures de CYVE au moment de la consolidation, à la place de CYM.

La rémission complète doit être obtenue au décours du premier CYM, l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale, qui doit être complète si possible, doit permettre de savoir si le résidu est entièrement nécrosé ou encore tumoral. S'il est nécrosé, le patient est considérée en rémission complète et poursuit le protocole.

Au total, la prophylaxie neuro-méningée est assurée par 8 ponctions lombaires de méthotrexate, 2 ponctions lombaires d'ara-C, et 5 cycles de chimiothérapie comportant du méthotrexate à 3 g/m².

Durée du traitement : 14 semaines.

ANNEXE 2

Echelle d'activité de l'ECOG : mesure du « performance status » (PS)

- 0 Activité normale
- 1 Capable de réaliser des petits travaux
- 2 Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de moitié du temps
- 3 Confiné au lit ou au fauteuil plus de la moitié du temps
- 4 Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

ANNEXE 3

Classifications de MURPHY et de ANN ARBOR

Classification de MURPHY

Stade 1 : atteinte d'un groupe ganglionnaire unique, ou tumeur unique extra-lymphatique à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen.

Stade 2 : atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Une ou deux tumeurs extra-lymphatiques avec ou sans envahissement ganglionnaire régional, d'un seul côté du diaphragme. Une tumeur digestive primitive localisée (c'est à dire complètement réséquable par une chirurgie limitée) sans ou avec seulement l'atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique et complètement réséquée.

Stade 3 : deux tumeurs extra-lymphatiques ou plus de part et d'autre du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques. Toutes les tumeurs étendues primitives intra-abdominales.

Stade 4 : toute(s) tumeur(s) extra-lymphatique(s) et/ou ganglionnaire(s) s'accompagnant d'un envahissement de la moelle osseuse et/ou du système nerveux central.

Classification d'ANN ARBOR

Stade I : atteinte d'un ganglion (I) ou d'un seul site extra-ganglionnaire (IE).

Stade II : atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou d'une aire ganglionnaire et d'un site extra-ganglionnaire du même côté du diaphragme.

Stade III : atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) avec atteinte éventuellement d'un site extra-ganglionnaire (IIIE)

Stade IV : atteinte diffuse d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire.

ANNEXE 4

INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL

1) Age :	- inférieur ou égal à 35 ans	
	- supérieur à 35 ans	(dans la population générale 60 ans)
2) Stade de ANN ARBOR :	- I-II	
	- III-IV	
3) Indice d'activité de l'ECOG :	- 0-1	
	- supérieur ou égal à 2	
4) Nombres de localisations extra nodales :	- 0-1	
	- supérieures ou égales à 2	
5) Taux sérique de LDH :	- inférieur ou égal à la normale	
	- supérieur à la normale	

Cet index permet de distinguer 4 groupes selon le nombre de facteurs péjoratifs présents au moment du diagnostic :

Groupe pronostique faible :	0-1 facteur péjoratif
Groupe pronostique Intermédiaire - faible :	2 facteurs péjoratifs
Groupe pronostique Intermédiaire – élevé :	3 facteurs péjoratifs
Groupe pronostique Elevé :	4-5 facteurs péjoratifs

VU

NANCY, le **21 NOVEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **Ph. CANTON**

NANCY, le **23 NOVEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **Ph. HARTEMANN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **27 NOVEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Au cours de l'infection par le VIH, de nombreuses hémopathies ont été décrites, notamment le lymphome de Burkitt

L'auteur rapporte l'observation d'un patient infecté par le VIH depuis 1988, en SIDA maladie, sous traitement antirétroviral, ayant développé un lymphome de Burkitt.

Après un rappel des caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques du lymphome de Burkitt dans la population générale, l'auteur décrit, en se rapportant aux données de la littérature, les aspects au cours du SIDA de ce lymphome. Celui-ci se présente classiquement sous la forme d'une maladie histologiquement hétérogène, cliniquement étendue, représentant souvent la première manifestation de type SIDA maladie chez des sujets à l'immunité relativement préservée.

Cette observation souligne la persistance chez les sujets infectés par le VIH sous trithérapie, du risque de survenue de lymphomes malins non hodgkiniens et particulièrement de lymphome de Burkitt. L'auteur insiste sur l'intérêt dans ce dernier cas d'un traitement adapté, même au cours du SIDA, en raison de la nette amélioration de la survie des patients sous trithérapie.

TITRE EN ANGLAIS

HIV-infection and Burkitt's lymphoma : a case report.

THESE : MEDECINE GENERALE -ANNEE 2000

MOTS CLEFS : Lymphome Burkitt
 HIV, infection

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex