

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DU LYMPHOME DE BURKITT AFRICAIN

Expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (Abidjan)

K.G. KOFFI **, N.M. BOSSON ***, M.A. AKA-ADJO ***, S. DIOP **,
E. N'DHATZ **, O. AHMEDOU ***, I. SANOGO *, A. SANGARE #.

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent les résultats du traitement du lymphome de Burkitt après 5 années d'expérience à propos de 42 cas. La rémission complète a été obtenue dans 76 % des cas (32/42). La durée moyenne de la rémission complète est de 18 mois, avec des extrêmes allant jusqu'à 3 ans.

Les complications hydroélectrolytiques sont prédominantes. Le décès précoce est survenu dans 36 % des cas. Le protocole CMA est de loin le meilleur avec 100 % de rémission complète (RC) au delà de 12 mois. Les difficultés rencontrées sont inhérentes à la précarité des conditions socio-économiques de la plupart de nos patients.

Mots clés : *Lymphome de Burkitt - Protocole CMA - Rémission complète.*

SUMMARY

Results on the treatment of the Burkitt Lymphoma after five years experience on 42 cases are report in this paper. The complete remission has been obtained in 76 % of the cases (32-42). The average length to complete remission is around 18 months, the longest period observed was 3 years.

Hydroelectrolytic complications are the most frequently encountered.

Premature deaths occured in 36 % of the cases.

CMA protocol is by far the best with 100 % complete remission (CR) beyond 12 months. Difficulties encountered are directly linked to the precarious socio-economic conditions in most patients.

Key-words : *Burkitt Lymphoma - CMA Protocol - Complete remission (CR).*

INTRODUCTION

Le lymphome de Burkitt est une hémopathie maligne à cellules lymphoïdes B décrite la première fois en 1918 par Denis Burkitt en Ouganda (4).

Affection très fréquente en Afrique, où elle prend le nom de lymphome de Burkitt «endémique», à l'opposé de la forme dite «sporadique» décrite en Europe et aux Etats-Unis. Elle représente en effet 40 à 70 % des tumeurs malignes de l'enfant en Afrique. Sa répartition géographique y est bien connue sous la dénomination de «ceinture africaine de Burkitt endémique», zone dans laquelle se situe la Côte d'Ivoire» (5).

Des progrès thérapeutiques importants ont été enregistrés améliorant nettement la survie des patients, permettant de noter sa chimiosensibilité. Malgré ces progrès thérapeutiques, il n'y a pour l'instant aucun protocole thérapeutique universellement admis; ce qui explique les variétés de protocoles utilisés par la plupart des auteurs (2,4,8,9 etc....).

Nous nous sommes alors proposés de participer à ces travaux en étudiant, de façon rétrospective sur 5 ans (1991-1996), les résultats du traitement de 42 patients atteints de maladie de Burkitt, à l'aide de protocoles variés dont certains sont propres au service.

I. PATIENTS ET MÉTHODES

I.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de cinq ans (1991-1996) réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (RCI). Cette étude a porté sur 42 dossiers de patients de lymphome de Burkitt ayant bénéficié d'un traitement spécifique et d'un suivi régulier dans le dit service.

Le diagnostic a été posé sur l'étude des frottis des diverses cytoponctions réalisées au sein de masses tumorales, sur l'étude des empreintes, et également par l'étude histologique des pièces de biopsie colorées au May-Grunwald-

Professeur titulaire d'hématologie, Chef de service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

* Professeur agrégé d'hématologie adjoint du chef de service.

** Internes des hôpitaux.

*** CES.

Giemsa, mettant en évidence des lymphoblastes à cytoplasmes basophiles, vacuolés et à chromatine finement réticulaire.

I.2. Bilan pré thérapeutique

Tous les patients sélectionnés ont bénéficié d'un examen clinique minutieux à la recherche des différents localisations.

L'échographie abdomino-pelvienne pratiquée chez les patients a permis la recherche de localisation abdominale, rénale, surrénalienne, splénique, hépatique, ovarienne et testiculaire. D'autres examens paracliniques ont aidé à rechercher des localisations plus rares, à savoir :

- localisation osseuse
- localisation thoracique

La ponction lombaire et le myélogramme ont été réalisés de façon systématique en vue de dépister les localisations neuroméningée et médullaire.

I.3. Traitement

I.3.1. Protocoles de chimiothérapie

Quatre protocoles thérapeutiques ont été utilisés en vue d'apprécier l'efficacité de chacun d'eux :

- le protocole CM comportant : le Cyclophosphamide (Endoxan *) à la dose de 40 mg/Kg, le Méthotrexate 1 mg/Kg de façon hebdomadaire, associé au Méthotrexate 10mg/m² intrathécal.
- le protocole CM renforcé comportant : le Cyclophosphamide 80 mg/Kg, et le Méthotrexate 40 mg/Kg en IVD associé au Méthotrexate 10 mg/m² intrathécal.
- le protocole CMA ou protocole SANGARE propre au service comportant : les composants du protocole CM auxquels on ajoute la cytosine-arabine à la dose de 100 mg/m² de J1 à J5 toutes les 2 semaines.
- le protocole VACM comportant : la Vincristine 1,4 mg/m², l'Adriamycine 40 mg/m², le Cyclophosphamide 600 mg/m², et le Méthotrexate 30 mg/m², une cure toutes les deux semaines.

Conduite du traitement

Au total 6 cures pour le traitement d'attaque d'une durée de 6 semaines. Après l'obtention de la RC définie par une disparition du syndrome tumoral avec normalisation de l'hémogramme, des cures de consolidation sont effectuées de façon d'abord mensuelle, puis trimestrielle, semestrielle, et enfin annuelle.

I.3.2. Traitement adjuvant

Il a consisté en une réanimation anti-infectieuse, hydro-électrolytique, et hématologique. Des mesures générales d'hygiène et de prévention ont été prises :

- isolement en chambre individuelle en cas de neutropénie importante (PN < 1000/mm³), et une antibiothérapie préventive à large spectre à l'antibiogramme au cours des épisodes fébriles.
- antifongique systématique (Fungizone et potion de Saint-Louis pour les bains de bouche).
- décontamination digestive par des antibiotiques non absorbables (Colimycine). Des facteurs de croissance étaient indiqués (GCSF = Neupogen *) pour raccourcir la durée de la neutropénie.
- des transfusions de culot globulaire étaient effectuées en cas d'anémie sévère (taux d'Hb < 6 g/dl), transfusion également de culot plaquettaire en cas de thrombopénie avec risque imminent de saignement (taux de plaquettes < 50000/mm³).
- 2,5l/24h de soluté en perfusion associé au furosémide en vue de créer une hyperdiurèse alcaline.

I.3.3. Critères d'évaluation du traitement

L'évaluation du traitement repose sur 3 critères essentiels :

- RC définie par une disparition du syndrome tumoral et une normalisation de l'hémogramme en cas d'envahissement médullaire.
- RIC rémission incomplète avec réduction du syndrome tumoral.
- Absence de rémission lorsque le syndrome tumoral persiste.

I.3.4. L'évolution

L'évolution est subordonnée à la recherche des complications propres à l'affection et celles liées au traitement utilisé.

II. RÉSULTATS

II.1. Caractéristiques pré-thérapeutiques

I.1.1. Âge

- Minimum : 5 ans
- Moyenne d'âge : 28 ans
- Maximum : 51 ans

NB : 71 % des patients ont un âge compris entre 0 et 20 ans.

I.1.2. Sexe

- Masculin : 69 % soit 29 cas.
- Féminin : 31 % soit 13 cas.
- Sex-ratio : 2,5 hommes/femmes.

I.1.3. Répartition des malades selon la classification de Ziegler**Tableau I : Répartition des malades selon la classification de Ziegler**

Stades de Ziegler	Nb de malades	Pourcentage (%)
I	4	10
II	6	14
III	24	57
IV	8	19
Total	42	100

I.1.4. Répartition des malades selon le protocole utilisé

Cette répartition figure dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des malades selon le protocole utilisé

Protocole utilisé	Nb de malades	(%)
CM	20	48
CM.R	3	7
CMA ou proto. SANGARE	15	36
VACM	4	9
Total	42	100

II.2. Nature de la réponse au traitement

Le tableau III résume la réponse au traitement en général.

Tableau III : Nature de la réponse au traitement

Réponse	RC		RIC		Décès		Vivants	
	NB	%	NB	%	NB	%	NB	%
CM	14	70	6	30	8	40	12	60
CM.R	1	33	2	67	3	100	0	-
CMA/pr.	15	100	0	-	-	0	15	100
SANG.	2	50	2	50	4	100	0	30
VACM	2	50	2	50	4	100	0	30
Total	32	76	10	24	15	36	27	64

RC : Rémission complète RIC : Rémission incomplète

II.3. Durée de la rémission complète

Les résultats figurent dans le tableau IV.

Tableau IV : Durée de la rémission complète selon le protocole utilisé

Durée (Mois)/ Protocoles	< 6 mois		6 - 12 mois		> 12 mois	
CM	7	50 %	1	7 %	6	43 %
CM.R	1	100 %	-	-	-	-
CMA	-	-	-	-	15	100 %
VACM	4	100 %	-	-	-	-
Total	10	31 %	1	3 %	21	66

Remarque : 100 % de rémission complète au delà de 1 an pour le protocole CMA.

II.4. Délai d'obtention de la rémission complète

Les résultats figurent dans le tableau V.

Tableau V : Délai d'obtention de la rémission complète

	< 15 Jours		> 15 Jours	
	Nbre	%	Nbre	%
END/MTX	8	40	6	50
END/MTX.R	1	5	0	-
CMA	11	55	4	33
VACM	0	-	2	17
Total	20	100	12	100

II.5. Morbidité liée au traitement

Les complications observées chez nos patients étaient de plusieurs ordres :

- Sur le plan infectieux, nous avons noté 5 cas de salmonellose à salmonella paratyphi B, 3 cas de gastro-entérites et 2 cas de candidose buccale.
- Sur le plan hydroélectrolytique et métabolique, 18 malades ont présenté des troubles ioniques à type d'hypocalcémie 6 cas, 5 cas d'hypokaliémie, 7 cas d'hypo-

chlorémie, et 3 cas d'hyperuricémie.

- Les complications hématologiques sont peu retrouvées dans notre étude. 7 cas de neuropénie chimio induite ont fait l'objet d'une réanimation anti infectieuse. Cette toxicité hématologique (cytopénie) était surtout lié au protocole VACM, comme le témoigne le pourcentage de décès observé.

III. DISCUSSION

La rémission complète (RC) dans notre étude est en général estimée à 76 % (32/42). Ce taux de RC est proche des données européennes et américaines, et sensiblement élevé par rapport aux données africaines. En effet, en Europe, aux Etats-Unis, et dans les régions de lymphome de Burkitt non endémique, avec les régimes de polychimiothérapie intensive, type COPAD, on observait globalement une rémission complète dans 60 à 87 % des cas (10).

Le protocole BACT utilisé dans l'étude réalisée par PHILIP et Coll. donne des résultats en-dessous des nôtres (62 % de RC), avec un grand risque iatrogène (10) ; BEN AYED et coll en Tunisie 58 % de RC (2), N'KRUMA au Ghana 75 % de RC (8), MAGRATH et ZIEGLER en Ouganda 90 à 92 %, avec un fort taux de décès, en grande partie lié au traitement.

Ce taux de rémission complète varie en fonction des protocoles utilisés : 70 % pour le protocole CM, avec un taux relativement élevé de rechute et de décès (40 %) ; le protocole CMA enregistre 100 % de RC avec 100 % de survie au delà de 12 mois.

Compte tenu de la variabilité des protocoles utilisés dans la littérature en notre possession, nous ne pouvons tirer des conclusions définitives. Cependant, la plupart des auteurs ont utilisé le protocole COM comprenant : Endoxan *, Méthotrexate, et Oncovin, avec un taux relativement bas 60-70 % par rapport au taux observé dans notre étude (8, 9, 11, 12).

La durée moyenne de la RC est de 18 mois avec 66 % de survie au delà de 12 mois, et des extrêmes allant à 3 ans. L'administration de drogues ayant entraîné la RC est répétée à intervalle d'une semaine, ceci dans le but de maintenir la RC. BEN AYED en Tunisie, à propos de 18 cas de lymphome de Burkitt, rapporte une durée moyenne de la RC à 14,8 mois (2). Cette durée est plus marquée pour le protocole SANGARE, avec 100 % de RC au delà de 12 mois, sans rechute. Le protocole COPADM utilisé par BERGERON et coll. rapporte 33 % de RC sur une durée de 5

mois (3).

ZIEGLER aux Etats-Unis (9), N'KRUMA et BURKITT en Afrique (4,8), ont rapporté un taux de rechute de 50 à 60 % avec un recul moyen d'environ 1 an après la RC, et une durée moyenne de survie de 2 à 4 ans pour les protocoles lourds. Le délai d'obtention de la RC est en général inférieur à 15 jours, soit 62,5 % des cas, témoignant de la chimiosensibilité du lymphome de Burkitt africain.

Les complications observées au cours du traitement sont le fait de la chimiothérapie anticancéreuse. Dans le cadre de notre étude, elles sont peu fréquentes. Ces mêmes observations sont rapportées par la littérature (1,2).

Le taux de décès au cours de notre étude est estimé à 36 % ; ces décès sont le plus souvent précoces, et sont en grande partie liés aux conditions socio-économiques défavorables des patients posant aussi le problème de la compliance du traitement et du retard au diagnostic.

CONCLUSION

Le lymphome de Burkitt africain à l'instar du lymphome de Burkitt européen est chimiosensible comme le démontrent les résultats des séries africaines. Cependant, il n'y a actuellement pas de schéma thérapeutique consensuel. Cette chimiosensibilité pose le problème du choix thérapeutique des antimétabolites. Les protocoles lourds calqués sur l'Europe ne semblent pas améliorer le pronostic au risque de favoriser le décès précoce lié au traitement. Les protocoles légers, malgré leur taux de rémission relativement élevé, sont de nature à favoriser les rechutes précoces. Ces difficultés rencontrées expliquent la variabilité des protocoles utilisés dans notre étude.

Le protocole SANGARE, ou protocole CMA, moins lourd donne des résultats assez satisfaisants ; résultats préliminaires, qui font l'objet d'une étude exhaustive dans notre service. Nous ne pouvons cependant pas occulter les difficultés rencontrées au cours de cette étude ; difficultés inhérentes à la présentation tardive des malades et au retard dans la mise en route du traitement par faute de moyens financiers.

La maladie de Burkitt étant le premier cancer viro induit (6), les perspectives d'avenir doivent passer par une prévention certaine contre le virus EPSTEIN BARR (vaccination). Soulignons cependant l'intérêt particulier de ce lymphome dont la fréquence augmentera sûrement en raison de son association possible au virus VIH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - P. AUBRY, A. DUBAYE, BIGIRIMANA, N'DAYIRAGUEA, G. BESNAR.
Un cas de LB à localisation maxillo-faciale chez un jeune adulte Burundais séropositif pour le VIH.
Méd. Tropicale, 1991, 51 : 219 - 222.
- 2 - BEN AYED, H. BOUSSEN, JAAFOURA et Coll.
Le lymphome de Burkitt à propos de 7 cas en Tunisie.
Tunisie Médicale, 1984, 62 : 73 - 77.
- 3 - C. BERGERON, C. LEBERRE, P. LE MOINE, et Coll.
Rechute orbitaire et musculaire d'un LB.
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1991, 48 : 415 - 417.
- 4 - D.P. BURKITT, G.T. O'CONOR.
Malignant lymphome in african children.
Cancer, 1961, 14 : 258.
- 5 - D.P. BURKITT.
A children dependent on climatic factors.
Nature, 1962, 194 : 233 - 234.
- 6 - D.P. BURKITT.
Aetiology of Burkitt's lymphome. An alternativ hypothesus to a vectorial virus.
J.Nath. Cancer. inst. 1969, 42 : 19.
- 7 - I.T. MAGRATH, and SARIBAN.
Clinical features of Burkitt's lymphome in the USA.
LARC Scientific Publications, Lyon, 1985 (60) : 119 - 127.
- 8 - F.K. N'KRUMA, C.L.M. OLWENY.
Clinical feature of Burkitt's lymphome.
The African experience.
LARC Scientific publications, Lyon, 1985 (60) : 87 - 95.
- 9 - C.L.M. OLWENY, KATONGOLE-M'BIDDE, D. OTIH, S.K. LWANGA, I.J. MAGRAH, and J.L. ZIEGLER.
Long term experience with Burkitt's lymphoma in Uganda.
Int. J. Cancer, 1980, 26 : 261 - 266.
- 10 - T. PHILIP, P. BIZON, PHILIP, A. EHRSAM.
Chimiothérapie massive par le BACT et autogreffe de moelle dans les lymphomes malins francs.
Lyon Médical, 1982, 248, (20) : 87 - 94.
- 11 - J. VILASCO, K. MANASSE, S. GADEGBEKU, R. LOUBIERE.
Considération thérapeutiques et problèmes de suivie.
Chirurgie, 1979, 105 : 788 - 794.
- 12 - J. VILASCO, S. GADEGBEKU, D. BOUILLET, A. ASSA, Y. ANGOH.
La maladie de Burkitt en CI : Étude thérapeutique de 182 cas.
Revue Médicale de Côte d'Ivoire, 1986, 75 : 107 - 111.