

LE LYMPHOME DE BURKITT DE LOCALISATION OVARIENNE - A PROPOS DE 3 CAS

P. MASSO-MISSE*, A. ESSOMBA*, R. TCHAMFONG NJABO*, E. MBONDA, M.A. SOSSO*, E. MALONGA*

RÉSUMÉ

Nous rapportons 3 cas de lymphome de Burkitt (LB) de localisation ovarienne chez des patientes de 12, 16 et 28 ans. Cette localisation pose surtout des problèmes de diagnostic qui est tardif, avec une tumeur qui excède généralement 7 cm de diamètre et des difficultés de prise en charge, liées au coût élevé des médicaments et de leur indisponibilité sur le marché.

Seule l'amélioration de cette prise en charge du LB, par la subvention partielle des médicaments peut influencer favorablement les résultats thérapeutiques en Afrique.

Mots clés : Tumeur ovarienne - Lymphome de Burkitt - Pronostic.

SUMMARY

We report 3 cases of Burkitt's Lymphoma located in the ovary. The patients are aged 12, 16 and 28 years. This location in the ovary poses a problem of late diagnosis with tumour which is generally above 7 cm and difficulties in therapeutic management due to high cost of drugs and their non availability in the market.

Only an improvement in the management of Burkitt's lymphoma by partial subvention of drugs could influence the therapeutic results in Africa.

Key-words : Ovarian Tumor, Burkitt's Lymphoma, Prognosis.

INTRODUCTION

Le Lymphome de Burkitt (LB) est un cancer appartenant au groupe des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) à cellules B. Le Cameroun est un pays de l'Afrique Centrale (équatoriale) où les conditions : humidité, pluviométrie, environnement physique, température... sont favorables au LB. La localisation abdominale représente 17,9% de cas et l'ovaire est atteint 1 fois sur 4 dans notre pays (7). La rareté de cette forme génitale est constante en Afrique (10,15). Nous rapportons 3 observations de LB de localisation ovarienne.

*Travail du Service de Chirurgie Générale et Digestive de l'Hôpital Central de Yaoundé.

NOS OBSERVATIONS

Observation n°1 : Mlle MM âgée de 28 ans était hospitalisée en Janvier 1995 pour masses abdomino-pelviennes accompagnées d'une altération progressive de l'état général et des douleurs abdominales, soit à type d'un syndrome rectal (ténésmes et épreintes...) soit à type d'un syndrome de Koenig. Le tout évoluant dans un contexte d'aménorrhées depuis 6 mois. Dans les antécédents elle avait été explorée en Octobre 94 dans une formation périphérique pour une urgence gynécologique (GEU). Cette laparotomie n'avait montré que des ovaires tumoraux et le compte rendu histologique n'avait pas été adressé. A l'examen, l'amaigrissement était de 20 Kg, une tumeur pelvienne était perçue, enclavée dans le Douglas ; sa mobilisation était douloureuse. L'examen échographique mettait en évidence des tumeurs ovariennes bilatérales d'allure mixte, cloisonnées de 5,6 cm de diamètre. Une laparotomie pour biopsie était faite le 26 janvier ; l'exploration montrait des masses ovariennes gauche et droite, blanchâtres, friables enclavées dans le Douglas et envahissant le rectum. Le grêle présentait à 1m du coecum 5 tumeurs étagées sur 60 cm, infiltrant la paroi, dures et blanchâtres. L'ascite était de faible abondance. Une résection segmentaire du grêle avec rétablissement immédiat de la continuité, une colostomie gauche et une biopsie de la tumeur ovarienne constituaient l'essentiel du traitement chirurgical.

L'examen histologique posait le diagnostic de Burkitt. La chimiothérapie était commencée à J10, à base de Cyclophosphamides : 40 mg/kg/J, Methotrexate : 1mg/kg et Prédnisone 1mg/kg, par cure d'un jour par semaine pendant 6 semaines, suivie ensuite d'une cure mensuelle. La patiente avait réagi favorablement avec gain de 7 à 8 Kg/mois et une réduction sensible du diamètre de la masse et une diminution des douleurs abdominales. Au 3è mois elle était réadmise pour reprise des douleurs abdominales avec augmentation de la masse ovarienne, compression de la vessie, du grêle et du colon et altération rapide de l'état général. Elle décédait en Mai 1995 (Fig. 1 : a, b, c).

Correspondance : Pierre MASSO-MISSE : Service de Chirurgie Générale et Digestive : Hôpital Central de Yaoundé.

Figure 1-a : Masse latéro-utérine à tonalité liquidienne prise à tort pour 1 GEU sur fond d'aménorrhée (Octobre 1994)

Figure 1-b : Utérus refoulé vers l'avant par 2 masses solides para-utérines droites mesurant chacune 5,6 cm, semblant développées aux dépens des ovaires (2/1995)

Figure 1-c : Masse pelvienne avec retentissement sur les anses intestinales (Mai 1995)

Observation n°2 : Mlle BT 16 ans était admise en Janvier 1990 pour douleurs abdominales et augmentation progressive du volume de l'abdomen (2 mois). A l'examen physique, l'état général était altéré (amaigrissement de 9 Kg environ), l'abdomen était distendu par une ascite abondante et des masses abdominales multiples. Il existait plusieurs adénopathies inguinales. La biopsie ganglionnaire posait le diagnostic de LB.

Bilan d'extension : l'échographie montrait une atteinte bilatérale des deux ovaires (diamètre : 7 cm), des adénopathies latéro-aortiques et au niveau du hile splénique ; le myélogramme et le LCR étaient normaux.

Au total : Lymphome abdominal diffus type II de Murphy. Traitement : chimiothérapie selon le protocole COMP elle recevait 2 cures d'induction et 3 cures d'entretien.

Évolution : disparition progressive des tumeurs intra-abdominales avec reprise de poids.

Elle est en rémission et suivie régulièrement.

Observation n° 3 : Mlle HL 12 ans hospitalisée le 17/01/92 pour masse et douleur abdomino-pelviennes et altération de l'état général. La durée d'évolution ne pouvait pas être déterminée de façon précise. A l'examen l'amaigrissement était de 5 Kg. Il existait d'énormes masses abdominales et une ascite. Le taux d'hémoglobine était à 6,5g/l. Le myélogramme était normal. Après correction de l'état général, l'exploration chirurgicale montrait : 2 gros ovaires de 10 cm de diamètre chacun, un épanchement péritonéal hémorragique, de volumineux ganglions rétro-péritonéaux, présacrés et latéraux aortiques fixés. Ovariectomie bilatérale sans curage. L'examen histologique posait le diagnostic du LB. Une chimiothérapie était instituée, faite de Cyclophosphamide : 2mg/kg/J pendant 6 semaines. Évolution : altération progressive de l'état général. Le protocole n'avait pas été respecté faute de médicaments. Elle décédait en Avril 92.

COMMENTAIRE

Ces observations de LB de localisation ovarienne posent le problème de diagnostic précoce et surtout de difficulté de prise en charge.

Le LB décrit en 1958 en Ouganda, a une répartition mondiale. Une véritable ceinture a été reconnue en Afrique inter-tropicale et en Papouasie (Nouvelle Guinée) où la maladie sévit de façon endémique ; des cas sporadiques sont observés à travers le monde avec une distinction de 2

modèles qui présentent de nettes différences aux plans épidémiologiques étiologiques et cliniques (2, 3, 6, 8, 10). Il s'agit essentiellement d'une tumeur de l'enfant ; la tranche d'âge la plus touchée au Cameroun est celle comprise entre 6 et 10 ans. Dans sa localisation génitale, la population est plus âgée (12, 16 et 28 ans dans notre série) ; des travaux récents l'attestent (15) ; cette distribution semble superposable à celle du LB sporadique : 2 à 30 ans (6).

L'infection par le virus d'EPSTEIN-BARR (EBV) est retrouvée dans plus de 97% de cas du LB endémique, ce virus est également retrouvé dans la mononucléose infectieuse et dans les tumeurs nasopharyngiennes indifférenciées respectivement en Occident et en Chine. Les arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques lient l'EBV à ces affections. Mais sa responsabilité directe et exclusive n'est pas établie. Beaucoup d'adolescents dans ces régions, porteurs d'anticorps EBV, n'ont pas eu et n'auront jamais la maladie (2, 3, 4).

L'incidence du LB dans une aire d'extension géographiquement déterminée et dans une tranche d'âge très étroite suggère en Afrique inter-tropicale, l'intervention des co-facteurs.

Le plus reconnu étant le *Plasmodium falciparum* : une stimulation immunitaire prolongée, qui provoque la prolifération des lymphocytes, fournit les conditions optimales pour la transformation maligne (8).

Des études cytogénétiques montrent qu'il existe des anomalies chromosomiques dans les proliférations de type BURKITT. Il s'agit souvent de translocation réciproque entre le chromosome 8 d'une part et les chromosomes 22, 14, 2. L'oncogène C-Myc est porté par le bras long du chromosome 8, la cassure se fait sur la bande 8q24 et l'échange du matériel se fait les 3 chromosomes 14 (14q32), 22 et 2 par ordre de fréquence. La protéine C-Myc participe à la régulation de la croissance cellulaire. Au cours de cette translocation, l'oncogène C-Myc peut être tronqué, aboutissant à la synthèse d'un produit anormal (1, 3, 13, 16).

Mais l'intervention de plusieurs co-facteurs serait nécessaire au développement du LB. Pour LENOIR et BORNKAMM (15), il y aurait :

- Activation polyclonale des cellules B par une infection (paludisme).
- La survenue de translocations chromosomiques notamment une translocation avec expression permanente d'oncogènes.

- Une infection de cellules B par l'EBV qui est responsable de leur "immortalisation".

L'influence d'une malnutrition protéino-calorique par activation du virus peut être évoqué. Elle est retrouvée chez 64% des enfants atteints de LB au CAMEROUN (7).

Le polymorphisme clinique est connu, en raison des localisations multiples de l'affection. Dans la localisation ovarienne, la symptomatologie n'est pas spécifique :

- Dans les meilleurs cas, une échographie faite à l'occasion d'une aménorrhée récente peut révéler des ovaires tumoraux et être à l'origine d'un bilan plus précis.
- Malheureusement, en raison des douleurs pelviennes associées et des masses latéro-utérines, certaines patientes sont explorées à tort pour une urgence abdomino-pelvienne.
- Dans la plupart des cas, le tableau initial évoque d'emblée une affection maligne : douleurs abdomino-pelviennes accompagnées d'un amaigrissement important et d'une augmentation progressive de l'abdomen. L'examen clinique met en évidence une masse abdomino-pelvienne, une ascite plus ou moins abondante.
- Rarement l'indication opératoire est posée lors d'une complication aiguë à type d'occlusion par obstruction ou par invagination.
- Les tumeurs ovariennes sont généralement bilatérales à l'échographie ou à la laparotomie.
- Le diagnostic de LB repose uniquement sur l'examen histologique qui montre une prolifération des cellules lympho-reticulaires indifférenciées en nappes cohésives. Cette monotonie est parfois brisée par des bandes de macrophages avec un cytoplasme abondant et clair, contenant des cellules et des débris cellulaires, le tout réalisant l'aspect de "ciel étoilé", le nombre de mitoses est élevé ; le réseau fibrillaire est très lâche.

Concernant le pronostic, plusieurs classifications ont été proposées : celle de KIEL-LENNERT et la "Formulation internationale à usage clinique" classent le LB parmi les LMNH à haute malignité. Le pronostic clinique est déterminé après un staging précis qui s'évalue par un examen clinique minutieux et un bilan paraclinique complexe ou les données de l'imagerie moderne sont appréciables et la biologie contributive. La biopsie osteo-médullaire en raison des atteintes médullaires et leucémiques, et la ponction lombaire systématique à cause des localisations neuro-meningées fréquentes, font partie de ce lourd bilan d'ex-

tension. Généralement un coût élevé des examens limite ce bilan en Afrique (14). Selon la classification de MURPHY, plus clinique, 2 de nos patients étaient de stade II et un de stade III.

Les traitements combinés sont nécessaires dans l'approche thérapeutique de ce cancer (7, 9, 11, 14) :

- Le LB est sensible à la radiothérapie, mais du fait d'une cinétique cellulaire particulière (le temps de dédoublement est de 100% en 24 heures), la tumeur croît dans les intervalles de séances. Malgré de nouveaux protocoles qui tiennent compte de cette particularité (fractionnement de la dose d'irradiation en 3 séances espacées de 4 heures), elle comporte tellement de risques, qui lui font perdre ses indications restantes comme complément de la chirurgie ou de la chimiothérapie.
- Contrairement aux autres localisations de LB, l'exérèse chirurgicale assure une survie meilleure dans les formes génitales. La présence d'une ascite, de grosses adénopathies, l'envahissement de l'intestin ne constituent pas une contre-indication dans la mesure où la réduction tumorale est supérieure à 90% de la masse tumorale initiale. Le caractère invasif du LB doit toujours faire envisager les possibilités d'une thérapie de confort. Des techniques plus audacieuses comme l'auto-greffe de la moelle osseuse lors d'incidents thérapeutiques, ont permis d'asseoir davantage la chirurgie en conciliant la toxicité du traitement anti-mitotique agressif et l'amélioration du pronostic.
- Le recours à la chimiothérapie est systématique. De nouveaux protocoles : M-BACOD, PRO-MACE, MACOP-B...LNH84 reposent sur la polychimiothérapie, l'augmentation de la posologie, l'administration dans les intercycles des drogues faiblement myélotoxiques et la diminution de la durée des intercycles. Le taux de rechute

est faible avec une rémission de 65 à 80%. La morbidité et la mortalité sont plus importantes, liées à la neutropénie chimio-induite.

Si le LB a vu son pronostic s'améliorer en Occident avec un taux de rémission variant entre 70 et 90%, les résultats en Afrique demeurent nettement défavorables (3, 7, 12), avec une rémission de moins de 21% et une mortalité variant entre 45 et 70%. Cela s'explique par :

- l'instabilité et l'indiscipline des malades ;
- le retard diagnostique évident, favorisé par un héritage socio-culturel lourd, où la maladie est vécue comme un phénomène magique et où le tradi-praticien remplace le médecin et l'infirmier en première ligne.
- L'utilisation de protocole de chimiothérapie d'induction et d'entretien classique (CHOP, COMP, COPAD) et même l'administration de cyclophosphamide en monothérapie soit parce que la monothérapie et la polychimiothérapie ont les mêmes résultats pour certains auteurs, mais surtout en raison du coût élevé des anti-mitotiques et de leur indisponibilité sur le marché.

L'introduction de ces protocoles pose de nouveau le problème de modèle de récurrence en zone d'endémie, la réponse au traitement serait-elle identique à celle des protocoles classiques quant à la résistance précoce au traitement et la récurrence tardive ? Cela ne pourrait être que l'objet d'une étude multicentrique après définition préalable d'un protocole.

En conclusion, la localisation génitale du LB est rare au Cameroun. Le pronostic est mauvais à cause du coût prohibitif des anti-mitotiques entièrement supporté par le malade. Leur subvention partielle et la poursuite de l'éducation sanitaire pourraient améliorer le pronostic du LB en Afrique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. BERGER.
Cytogénétique et lymphome de Burkitt.
Médecine d'Afrique Noire, 1981, 28 : 527-8.
- 2 - G. BLAUDIN DE THE.
Épidémiologie et hypothèses étiopathogéniques.
Médecine d'Afrique Noire, 1981, 28 : 524-5.
- 3 - E.M. DIOP, I.C. NDIAYE.
Le lymphome de Burkitt au Sénégal.
Inter-Fac Afrique, 1987, 1 : 11-22.
- 4 - G. DE-THE.
Epstein Baar-Virus and Burkitt's lymphoma worldwide : the causal relationship revisited.
In Burkitt's lymphoma : a human cancer model I.A.R.C. Lyon, 1985 : 165-179.
- 5 - G.M. LENOIR, M. BORNKAM.
Burkitt's lymphoma, a human cancer model for the study of the multistep development of cancer : proposal of a new scenario.
Adv. Viral Oncol., 1987, 7 : 173-206.
- 6 - I.T. MAGRATH, E. SARIBAN.
Clinical features of Burkitt's lymphoma in USA.
In Burkitt's lymphoma : a human cancer model I.A.R.C. Lyon, 1985 : 119-127.
- 7 - M.T.G. MBOUNI-ESSOMBA.
Lymphome de Burkitt chez l'enfant : facteurs de l'échec thérapeutique à Yaoundé.
Thèse doctorat en médecine FMSB, 1992, Yaoundé.

8 - R.H. MORROW.
Epidemiological evidence of the role of *Falciparum malaria* in pathogenesis of BL.
In *Burkitt's lymphoma : a human cancer model* I.A.R.C. Lyon, 1985 : 177-186.

9 - C.L.M. OLWENTY, F.K. NKRUMAH.
Treatment of Burkitt lymphoma : the african experience.
In *Burkitt's lymphoma : a human cancer model* I.A.R.C. Lmyon, 1985 : 375-382.

10- D.M. PARKIN, R. SOHIER, G.T. O'CONNOR.
Geographic distribution of Burkitt's lymphoma.
In *Burkitt's lymphoma : a human cancer model* I.A.R.C. Lyon, 1985 : 155-164.

11 - T. PHILIP, P. BISSOU, M. FAVROT.
Massive therapy and autologus bone marrow transplantation in very bad prognosis BL.
In *Burkitt's lymphoma : a human cancer model* I.A.R.C. Lyon, 1985 : 419-434.

12 - J.D. TEA RAIN, N. DAIGNEKPO.

L'expérience de l'école abidjanaise ; à propos de 250 cas de maladie de Burkitt.
Médecine d'Afrique Noire, 1981, 28 : 525-527.

13 - C.M. STEEL, J.E.N. MORTEN, E. FOSTER.
Cytogenetic of human B lymphoid malignancy : studies in Bukitt's lymphoma and Epstein-Baar-Virus transformed lymphoblastoid cell lines.
In *Burkitt's lymphoma : a human cancer model* I.A.R.C. Lyon, 1985 : 265-292.

14 - P. SOLAL-CELEGNY.
Lymphomes non hodgkiniens.
EMC. Paris, Hématologie, 13016 A 10, 1991.

15 - L. TANOHO, J. AYANDHO, S. ANONGBA, M. ANOMA, Y. DJANHAN, K. BOHOUSSOU.
Le lymphome de Burkitt de localisation ovarienne.
Afr. Méd., 1989, 28, 68-70.

16 - T. TURSZ.
Les oncogènes et leur rôle dans les tumeurs humaines.
Rev. Prat., 1988, 38 : 1051-1055.