

À propos de l'auteur



Adam J. Olszewski, M.D.

Le Dr Adam Olszewski est professeur agrégé de médecine à la *Warren Alpert Medical School* de l'Université Brown et oncologue spécialisé dans la prise en charge des lymphomes. Le Dr Olszewski pratique au *Lifespan Cancer Institute du Rhode Island Hospital*, à Providence (RI). Il est chercheur boursier de l'*American Cancer Society* et boursier en recherche clinique de la Société de leucémie et lymphome. Ses recherches ont également été soutenues par l'*American Society of Hematology* et les *National Institutes of Health*. Ses intérêts portent sur les essais cliniques et les études observationnelles, en particulier sur le développement d'immunothérapies et d'approches moléculaires ciblées pour le traitement du lymphome non hodgkinien, ainsi que sur les corrélats moléculaires de la réponse à ces thérapies.

Affiliation de l'auteur : Département de médecine, *Alpert Medical School* de l'Université Brown, Providence, Rhode Island, É.-U.

Division de l'hématologie-oncologie, *Rhode Island Hospital*, Providence, Rhode Island, É.-U.

Lymphome de Burkitt : Le défi de la guérison

Adam J. Olszewski, M.D.

Introduction

Le lymphome de Burkitt (LB) occupe une position unique en tant que la néoplasie à cellules B matures la plus agressive parmi les multiples sous-types de lymphome non hodgkinien (LNH). Nommé en l'honneur du médecin britannique qui a décrit pour la première fois en 1958 des tumeurs de la mâchoire et de l'abdomen à croissance rapide chez des enfants ougandais, le LB est aujourd'hui considéré comme un lymphome hautement prolifératif prenant son origine des cellules B de la zone sombre du centre germinatif. Le LB est associé à la lésion génomique caractéristique (le réarrangement de *IG ;MYC*) et survient dans des contextes épidémiologiques et cliniques spécifiques¹⁻⁴.

Par le passé, le LB était classé en 3 formes soient : « endémique » (fréquent dans la bande équatoriale, associé au virus d'Epstein-Barr [VEB] et aux infections paludéennes, et principalement pédiatrique), « associé à l'immunodéficience » (chez les personnes infectées par le VIH ou ayant des antécédents de transplantation d'organes solides), ou « sporadique » - qui comprend

80 % des cas observés au Canada et aux États-Unis (É.-U.). La classification actuelle des lymphomes de l'Organisation mondiale de la Santé a toutefois abandonné ces termes descriptifs et recommande plutôt de décrire le LB en fonction de la présence ou de l'absence du VEB dans la tumeur, ce qui est plus pertinent d'un point de vue biologique⁵.

L'incidence du lymphome de Burkitt, normalisée selon l'âge, est de 4 par million d'années-personnes. L'âge médian au moment du diagnostic est de 40 ans et l'incidence est trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes⁶. L'incidence présente un pic dans l'enfance, un autre autour de 40 ans pour les hommes (en partie dû à l'association avec le VIH), puis elle augmente régulièrement après 60 ans, reflétant la sénescence du système immunitaire.

Le LB se présente souvent sous forme d'urgences cliniques, ce qui souligne l'importance d'en reconnaître rapidement les symptômes afin d'établir un diagnostic et débiter promptement une thérapie. Les patients atteints de LB présentent une maladie ganglionnaire à

croissance rapide, souvent disséminée dans les organes extraganglionnaires. Environ 20 % des cas de LB peuvent ressembler à une leucémie lymphoblastique aiguë, avec une atteinte étendue de la moelle osseuse, du sang et souvent du système nerveux central (SNC). Le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) est généralement élevé et certains patients peuvent développer spontanément un syndrome de lyse tumorale (SLT) avec une hyperkaliémie, une hyperuricémie et une insuffisance rénale qui peuvent menacer le pronostic vital, avant même le début du traitement. Dans une étude récente portant sur 641 adultes américains atteints de LB, 78 % des patients avaient une maladie de stade 3 ou 4, 43 % avaient ≥ 2 sites extraganglionnaires d'atteints, 35 % avaient une maladie médullaire et 19 % présentaient une infiltration du SNC (**Figure 1A**)⁷. Curieusement, environ 15 % des patients se présentent avec une seule tumeur de grande taille au niveau de l'intestin iléo-cæcal qui peut s'étendre aux ganglions lymphatiques régionaux, ce qui peut suggérer un cancer du côlon. Chez ces patients, une chirurgie initiale peut être pratiquée en raison d'une obstruction ou d'une perforation intestinale soudaine, avec parfois une résection complète de la tumeur associée au LB. La position iléo-cæcale, ainsi que les autres emplacements connus des tumeurs primaires dans la mâchoire ou dans les seins des femmes qui allaitent, reflète hypothétiquement des erreurs génomiques survenant lorsque les cellules B effectuent une commutation de classe d'immunoglobulines pour devenir des IgA dans ces organes².

Le bilan médical initial d'un patient suspecté d'être atteint de LB est souvent réalisé lors d'une hospitalisation en raison de l'augmentation rapide et constante de la charge liée au lymphome. L'utilisation précoce de corticostéroïdes après ou même avant la biopsie de diagnostic peut sauver la vie du patient. Ce traitement nécessite cependant un suivi clinique étroit et une surveillance rigoureuse des analyses de laboratoire en raison du risque de SLT. Les examens diagnostiques impliquent généralement une biopsie de la masse ganglionnaire ou extraganglionnaire, bien que l'examen médullaire ou même du sang périphérique ou du liquide céphalorachidien (par cytométrie de flux) puisse permettre d'établir le diagnostic. La présence de cellules lymphomateuses vacuolisées et un immunophénotype caractéristique confirmant un réarrangement de *MYC* suggèrent un

lymphome de Burkitt. Un bilan complémentaire d'analyses de laboratoire doit comprendre une évaluation de la formule sanguine complète, des fonctions rénales et hépatiques, de la lactate déshydrogénase (LDH), et des sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. La stadification radiologique repose souvent sur l'imagerie par tomodensitométrie ou, lorsque cela est possible, par tomographie par émission de positons (TEP), avec une évaluation plus poussée d'une possible atteinte du sang/de la moelle osseuse et un prélèvement obligatoire du liquide céphalorachidien pour exclure une invasion du système nerveux central (SNC).

L'histopathologie du LB est distincte, révélant un infiltrat dense et monotone de « cellules bleues » composé de cellules B de taille moyenne avec une activité mitotique importante, et des macrophages à corps tingibles qui créent l'aspect caractéristique de « ciel étoilé » sur une vue en faible grossissement. Les cellules du LB expriment fortement les CD10, CD19, CD20 et le BCL6 (*B-cell lymphoma 6*), affirmant leur origine de cellules B du centre germinal. À l'inverse, elles ne doivent pas exprimer le BCL2 (*B-cell lymphoma 2*), le CD5 ou la désoxynucléotidyl transférase terminale (TdT), facilitant une différenciation rapide du lymphome/leucémie lymphoblastique B ou du lymphome à cellules du manteau à variants blastoïdes. Compte tenu des chevauchements morphologiques et immunophénotypiques entre le LB et d'autres lymphomes à cellules B de haut grade (LCBHG), il est important de confirmer le diagnostic de réarrangement de *MYC* par une analyse chromosomique ou par une hybridation fluorescente *in situ* (FISH). Environ 80 % des lymphomes de Burkitt présentent le réarrangement typique t(8;14)(q24;q32) *IGH::MYC*, tandis que la plupart des autres impliquent des translocations vers des loci d'immunoglobulines à chaîne légère³. L'absence d'autres anomalies du caryotype, en particulier l'absence de translocations concomitantes de *BCL2* ou *BCL6* ou d'altérations du nombre de copies, permet de différencier le LB des LCBHG avec réarrangements *MYC* et *BCL2* ou des LCBHG sans autre précision. Certains cas de LB peuvent être négatifs à la recherche d'une translocation de *MYC*, ce qui nécessite des examens complémentaires pour exclure des entités rares telles que le LCBHG avec aberration 11q. Des études de séquençage ont permis d'identifier des mutations somatiques récurrentes dans le LB, notamment *TCF3*, *ID3*, *TP53*, *DDX41*, *CCND3* ou *FOXO1*, qui contribuent

à notre compréhension de la nature hautement proliférative du LB, de sa dépendance à l'égard de signaux intracellulaires spécifiques et du rôle de l'infection au VEB dans la genèse du lymphome^{2,3,8}.

Malheureusement, les progrès de la biologie moléculaire ne se sont pas encore traduits par des évaluations pronostiques ou des décisions thérapeutiques; lesquelles continuent de reposer sur les caractéristiques cliniques. Une analyse internationale poussée a permis d'identifier quatre facteurs pronostiques lors du diagnostic du LB (âge > 40 ans, mauvais état de performance, atteinte du SNC et LDH > 3x la limite supérieure de la normale). Ces facteurs permettent une stratification du pronostic clinique pour les adultes atteints de LB. Par exemple, la survie sans progression à long terme varie de 92 % pour les patients ne présentant aucun facteur de risque, à seulement 53 % pour ceux présentant deux facteurs ou plus⁹. Il est important de noter que l'infection au VIH ne semble pas compromettre de manière significative les résultats, peut-être parce que le LB survient chez des patients qui présentent une immunodéficience moins avancée (numération médiane des lymphocytes T CD4 d'environ 200 par mm³). De nombreux patients ont besoin d'une stabilisation initiale en raison d'un SLT ou d'une atteinte des organes, incluant une phase préalable prudente de réduction du volume tumoral (cytoréduction) à l'aide de corticostéroïdes (p. ex., dexaméthasone 20 mg par jour pendant 5 jours) avec ou sans cyclophosphamide fractionnée (p. ex., 200 mg/m² pendant 5 jours) afin de faciliter le bilan diagnostique et la préparation de la thérapie.

Les hématologues pédiatriques traitent généralement les enfants et les adolescents atteints de LB à l'aide de chimiothérapies de courte durée et à haute intensité de dose, conçues pour les lymphomes à cellules B matures agressifs, quel que soit le sous-type histologique¹⁰. Ces régimes, qui comprennent du rituximab et des agents qui pénètrent le SNC, sont adaptés au risque, sont basés sur le fardeau de la maladie (stade, statut de la résection, atteinte médullaire et du SNC) et permettent d'obtenir une survie à long terme sans événement pour 94 % des enfants, même avec une maladie à haut risque¹¹. Pour les patients adultes, le traitement à visée curative implique également des régimes courts et de haute intensité de dose. Ces schémas sont toutefois associés à une toxicité plus élevée et à des résultats moins favorables chez les adultes que chez les enfants atteints de LB (**Figure 1B**)^{3,4,12}. Les

protocoles d'intensité standard tels que le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) peuvent être inadéquats et conduisent souvent à une chimiorésistance et à une progression précoce du LB. En Amérique du Nord, trois schémas d'immunochimiothérapie sont couramment utilisés, le choix dépendant de l'expertise locale. Ces schémas comprennent le R-CODOX-M/IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate, en alternance avec l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine)¹³⁻¹⁵, le R-hyperCVAD/MA (rituximab, cyclophosphamide hyperfractionnée, doxorubicine, vincristine et dexaméthasone, en alternance avec le méthotrexate et la cytarabine)¹⁶, et le DA-EPOCH-R (étoposide à dose ajustée, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab)^{15,17,18}. Des protocoles différents, mais conceptuellement similaires sont utilisés dans d'autres pays. Ils partagent le plan général d'intensité de la dose, incluent le rituximab et un traitement intrathécal et/ou systémique dirigé vers le SNC, et aucun traitement d'entretien. Le traitement peut être stratifié en fonction de la charge de la maladie, et il sera sensiblement raccourci pour les patients présentant des caractéristiques de faible risque, lesquelles sont définies de manière variable comme une tumeur unique ou localisée de stade 1 ou 2, de taille < 7 cm, avec des taux de LDH normaux et un bon état de performance. Le schéma R-CODOX-M permet de traiter le LB à faible risque avec 3 cycles de R-CODOX-M (en omettant la partie IVAC)¹³, tandis que le schéma DA-EPOCH-R est utilisé pour le faible risque (applicable si une réponse complète est confirmée par une TEP après les 2 cycles initiaux) comprend un total de 3 cycles de chimiothérapie avec double dose de rituximab, sans prophylaxie intrathécale pour le SNC^{17,18}. Les données comparatives prospectives entre les différents protocoles sont limitées. Des études observationnelles suggèrent toutefois qu'il n'y a pas de différence dans les résultats⁷ et un essai randomisé n'a montré aucune différence de survie entre les protocoles R-CODOX-M/IVAC et DA-EPOCH-R pour le LB à haut risque, avec une survie sans progression à 2 ans de 76 % et 70 %, respectivement. Cet essai n'avait toutefois pas la puissance nécessaire en raison d'un recrutement incomplet¹⁵. Quelques autres études d'observation montrent une mortalité liée au traitement plus élevée avec le protocole R-hyperCVAD/MA, qui nécessite un traitement prolongé et intensif⁷. Le protocole DA-EPOCH-R présente des

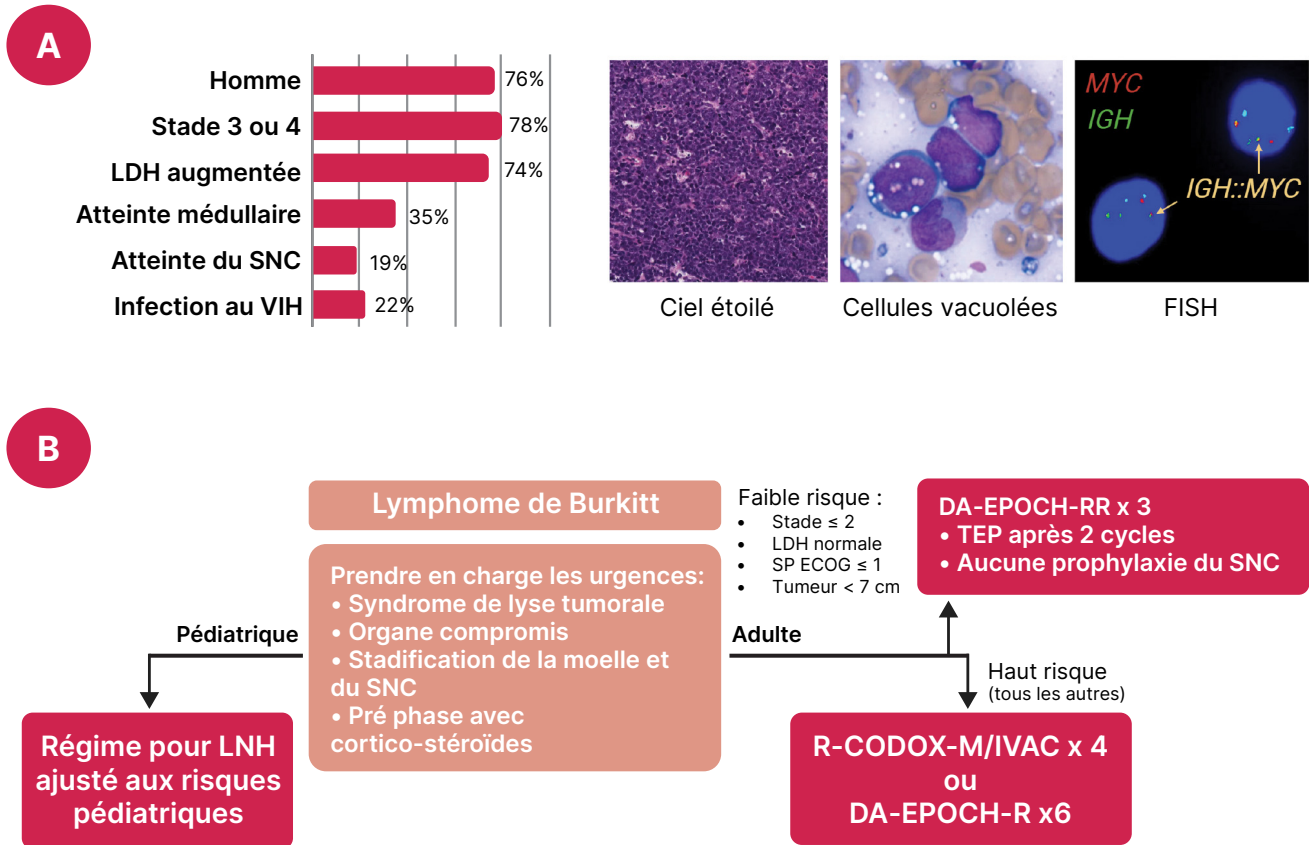


Figure 1. (A) Caractéristiques cliniques et pathologiques et **(B)** Algorithme de traitement du lymphome de Burkitt; figure créée en collaboration avec BioRender.com.

Abréviations : DA-EPOCH-R : étoposide à dose ajustée, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab; FISH : *fluorescence in situ hybridization* (hybridation *in situ* en fluorescence); LDH : lactate déshydrogénase; LNH : lymphome non hodgkinien; R-CODOX-M/IVAC : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate, en alternance avec l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine; SNC : système nerveux central; SP ECOG : statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; TEP : tomographie par émission de positons.

avantages pratiques significatifs en raison de son administration en ambulatoire et de sa toxicité plus faible, ce qui permet d'offrir un traitement curatif efficace aux patients âgés de plus de 60 ans et à ceux qui ne peuvent pas tolérer des régimes plus intensifs. Ce protocole ne comporte pas d'agents à forte dose pénétrant le SNC, ce qui nécessite une prophylaxie méticuleuse et intensive du SNC. L'utilisation de ce protocole peut donc s'avérer insuffisante dans le cas d'une atteinte du SNC, pour laquelle de nombreux cliniciens privilégient des schémas contenant de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine.

Les patients atteints de LB qui suivent un traitement à forte dose nécessitent des soins de soutien spécialisés afin d'offrir une administration sécuritaire et sans interruption du traitement. Le cycle initial de chimiothérapie est critique en raison de l'atteinte fréquente des organes au moment du diagnostic, des risques de lyse tumorale et de perforation intestinale, de cytopénie profonde en cas d'atteinte médullaire et d'un risque élevé de septicémie potentiellement mortelle. Les mesures de soutien pour les patients atteints de LB doivent toujours inclure l'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire (quel que soit l'âge), des prophylaxies antibactérienne,

antivirale et antipneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Les patients VIH positifs peuvent recevoir des protocoles intensifs standards tels que R-CODOX-M/IVAC ou DA-EPOCH-R; cependant, ils nécessitent une attention particulière concernant le risque d'infections opportunistes et les interactions entre la chimiothérapie et les agents antiviraux. Le LB est mieux traité dans les centres qui disposent d'une expertise dans la prise en charge de ces patients, notamment une bonne connaissance des protocoles de chimiothérapie, des procédures établies pour l'administration de la chimiothérapie intrathécale au moment opportun, des ressources pour les transfusions et d'autres soins médicaux et psychosociaux nécessaires au cours du traitement intensif et partiellement hospitalier. La réussite du traitement initial est essentielle en raison de l'effet du « tout ou rien ». La plupart des patients qui terminent le traitement sans complication ou interruption majeure sont guéris du LB, et les récurrences au-delà d'un an après le traitement sont rares. En revanche, les patients qui n'obtiennent pas de réponse complète ou qui présentent une récurrence peu de temps après la fin du traitement initial, ont souvent une maladie chimiorésistante, qui peut ne pourra répondre à un traitement de sauvetage. La voie habituelle de ré-induction, par une chimiothérapie sans résistance croisée suivie d'une greffe de cellules souches (autologues ou allogéniques) de consolidation, aboutit rarement à une survie à long terme, que ce soit en pédiatrie ou chez l'adulte. Bien que plusieurs nouvelles stratégies aient été récemment développées dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), notamment des conjugués anticorps-médicaments tels que le polatuzumab védotine ou le loncastuximab tésirine, des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) et des anticorps bispécifiques ciblant le CD20xCD3, leurs efficacités dans le LB doivent encore être évaluées. Une étude observationnelle suggère que les cellules CAR-T autologues sont associées à des résultats moins favorables dans le LB que dans le LDGCB, puisque seulement 31 % des patients ont obtenu une réponse complète après 6 mois de traitement, avec une survie sans progression médiane de 4 mois¹⁹.

Conclusion

La recherche actuelle sur le LB se concentre sur l'incorporation de nouvelles immunothérapies dans le traitement de première ligne. Les principaux besoins concernent le développement de traitements applicables aux patients âgés présentant des comorbidités ou la conception de stratégies de prise en charge pour les pays disposant de ressources médicales limitées, dans lesquels l'administration de chimiothérapies multi-agents est un défi. Le réseau créé récemment; le *BL Network* (<https://www.burkitt-lymphoma.org/>), vise à rassembler des chercheurs internationaux qui se consacrent à l'amélioration des résultats pour les patients atteints de ce cancer rare.

Auteur correspondant :

D^r Adam J. Olszewski

Courriel : adam.olszewski@gmail.com

Divulgations des liens financiers :

Rôle de consultant ou de conseiller : Genmab, Schrodinger, ADC Therapeutics, Bristol-Myers Squibb et BeiGene.

Financement à la recherche : Société de leucémie et de lymphome, de l'*Institute for Follicular Lymphoma Innovation*, Adaptive Biotechnologies, Genentech/Roche, Precision Biosciences, Artiva, Kymera Therapeutics et Pfizer.

Références

1. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg*. 1958;46(197):218-223. doi:10.1002/bjs.18004619704
2. López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, et al. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):78. doi:10.1038/s41572-022-00404-3
3. Zayac AS, Olszewski AJ. Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):1784-1796. doi:10.1080/10428194.2020.1747068
4. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1111-1122. doi:10.1056/NEJMra2025746
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
6. Mburu W, Devesa SS, Check D, Shiels MS, Mbulaiteye SM. Incidence of Burkitt lymphoma in the United States during 2000 to 2019. *Int J Cancer*. 2023;153(6):1182-1191. doi:10.1002/ijc.34618
7. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137(3):374-386. doi:10.1182/blood.202006926
8. Thomas N, Dreval K, Gerhard DS, Hilton LK, Abramson JS, Ambinder RF, et al. Genetic subgroups inform on pathobiology in adult and pediatric Burkitt lymphoma. *Blood*. 2023;141(8):904-916. doi:10.1182/blood.2022016534
9. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1129-1138. doi:10.1200/jco.20.03288
10. Dunleavy K, Gross TG. Management of aggressive B-cell NHLs in the AYA population: an adult vs pediatric perspective. *Blood*. 2018;132(4):369-375. doi:10.1182/blood-2018-02-778480
11. Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2207-2219. doi:10.1056/NEJMoa1915315
12. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 2021;137(6):743-750. doi:10.1182/blood.2019004099
13. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008;112(6):2248-2260. doi:10.1182/blood-2008-03-145128
14. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015;126(2):160-166. doi:10.1182/blood-2015-01-623900
15. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e966-e975. doi:10.1016/s2352-3026(23)00279-x
16. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-1580. doi:10.1002/cncr.21776
17. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915-1925. doi:10.1056/NEJMoa1308392
18. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2519-2529. doi:10.1200/jco.20.00303
19. Samples LS, Sadrzadeh H, Frigault MJ, Jacobson CA, Hamadani M, Gurumurthi A, et al. Outcomes among adult recipients of CD19 CAR T-cell therapy for Burkitt lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):7571-7571. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7571