

# Lymphome primitif des séreuses à herpès virus humain 8 chez un patient séronégatif pour le virus de l'immunodéficience humaine : à propos d'un cas

Christophe Leroux

Unité de médecine polyvalente/réanimation polyvalente, centre hospitalier de Dreux, France  
<cleroux@ch-dreux.fr>

Le lymphome primitif des séreuses (LPS) est un type rare de lymphome non hodgkinien, presque toujours associé à l'herpès virus humain 8 (HHV8), aussi connu sous le nom d'herpès virus associé au sarcome de Kaposi, une forme de cancer qui atteint plus particulièrement les sujets co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'HHV8. Le LPS est plus fréquent chez les patients séropositifs pour le VIH, mais quelques rares cas non associés au VIH ont été rapportés chez des patients plutôt âgés ou immunodéficients pour d'autres raisons que le VIH. Nous rapportons ici le cas d'un LPS chez un patient d'âge moyen, non immunodéprimé par le VIH, mais traité par disulone à forte dose pour une pemphigoïde cicatricielle.

**Mots clés :** lymphome primitif des séreuses, herpès virus humain 8 (HHV8), sérologie virus de l'immunodéficience humaine (VIH), disulone

## Observation

Patient de 57 ans, hospitalisé en novembre 2015 pour un tableau de pleuropéricardite récidivante, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et de syndrome inflammatoire biologique.

Il travaille comme chef cuisinier à domicile, il est célibataire, sans enfant, effectuant de nombreux voyages (Chine, Égypte, Baléares et Australie). Il existe une consommation occasionnelle d'alcool, mais pas de tabacodépendance.

On note dans ses principaux antécédents une iléite terminale, en 1987 (hyperplasie nodulaire lymphoïde à l'histologie), une pemphigoïde cicatricielle évoluant depuis 2012 sous la forme d'une gingivite, diagnostiquée en 2014 et traitée par disulone

à forte dose (2 cps/j), et un cancer testiculaire classé GpT1 en 2007 (séminome) et traité par orchidectomie seule.

L'histoire débute en octobre 2015 par une cholécystectomie sous coelioscopie pour cholécystite alithiasique (cholécystite subaiguë chronique sans signe de malignité). Les suites opératoires immédiates sont simples et le patient rentre à domicile.

Quelques jours plus tard, il consulte aux urgences pour douleur thoracique et dyspnée avec block-pnée. L'électrocardiogramme (ECG) de repos ne montre pas de trouble de la repolarisation. Sur le plan biologique, la troponine est normale, il n'y a pas d'hyperleucocytose, il existe un syndrome inflammatoire biologique avec une protéine C réactive (CRP)



Tirés à part : C. Leroux

doi:10.1684/met.2018.0727

à 94 mg/L, un fibrinogène à 7,40 g/L et une perturbation du bilan hépatique à type de cholestase anictérique et de cytolysse modérée. La tomодensitométrie (TDM) thoracoabdominale montre un épanchement péricardique avec aspect de péricardite de 17 mm d'épaisseur maximale, associée à un épanchement pleural bilatéral de moyenne abondance, quelques micronodules parenchymateux d'aspect non spécifique, ainsi qu'une lame d'ascite de faible abondance dans le cul-de-sac de Douglas (cholécystectomie récente). Il n'y a pas d'argument pour une embolie pulmonaire.

Le patient est admis initialement en unité de soins intensifs de cardiologie où il bénéficie d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT), qui confirme l'existence d'un épanchement péricardique de moyenne abondance, circonférentiel, non compressif, avec une contractilité ventriculaire gauche conservée. Un traitement par acide acétylsalicylique à la posologie de 3 g/j est instauré. Il est muté en médecine polyvalente pour suite de la prise en charge.

Au cours de son hospitalisation, le patient reste apyrétique mais il présente une grande asthénie. Il présente quelques douleurs thoraciques en relation avec sa péricardite.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 111 mm à la première heure et une CRP à 123 mg/L, sans hyperleucocytose associée. Il existe une anémie modérée à 10,7 g/dL, de type inflammatoire, la persistance d'une cholestase anictérique avec phosphatase alcaline à 353 UI/L et gamma-glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) à 448 UI/L, et une discrète cytolysse avec alanine transaminase à 87 UI/L.

La recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est négative, le quantiféron est négatif, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est normal. Une série de trois hémocultures systématiques est stérile, ainsi qu'un examen cytobactériologique des urines (ECBU). La recherche de mycobactérie typique (bacille de Koch) est négative.

L'évolution est favorable sous Aspégic® 3 g/j, avec régression du syndrome inflammatoire biologique, disparition des douleurs thoraciques et diminution de l'épanchement péricardique sur l'ETT de contrôle, autorisant la sortie du patient, avec suivi en externe.

Moins d'un mois après sa sortie, le patient est réhospitalisé en urgence pour une dyspnée stade IV de la New York Heart Association (NHYA), asthénie majeure et mise en évidence sur le TDM thoracique d'entrée d'un épanchement pleural bilatéral massif prédominant à droite avec collapsus du parenchyme pulmonaire sous-jacent.

Il est admis en réanimation pour prise en charge. Le bilan d'entrée montre une CRP basse à 24 mg/L avec une procalcitonine < 0,05 mg/L, sans hyperleucocytose, une hémoglobine à 12,5 g/dL. Le bilan hépatique est quasi

normal en dehors d'une discrète élévation de la  $\gamma$ -GT à 76 UI/L.

Il bénéficie d'un drainage thoracique droit qui ramène au total 2 700 mL d'un liquide sérohématique dont l'analyse met en évidence un exsudat inflammatoire avec protides à 41 g/L, 891 cellules/mm<sup>3</sup> dont 38 % de lymphocytes et 52 % de macrophages. L'examen direct est négatif, ainsi que la culture. La recherche de bacilles acido-alcoolrésistants est négative ainsi que la culture.

Après ablation du drain thoracique et amélioration de l'état respiratoire, le patient est transféré en médecine polyvalente pour suite de la prise en charge.

L'évolution du syndrome inflammatoire biologique sous acide acétylsalicylique 3 g/j est bonne, avec échographie cardiaque de contrôle montrant une fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (60 %) et une disparition complète de l'épanchement péricardique. Il persiste, sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien, un épanchement pleural bilatéral de moyenne abondance prédominant du côté droit, sans anomalie parenchymateuse associée, et un épanchement péritonéal de faible abondance. Il bénéficie d'une fibroscopie bronchique, qui ne retrouve pas d'anomalies macroscopiques. Il n'y a pas de cellules atypiques sur le liquide de prélèvement perfibroscopique.

Sur le plan biologique :

- négativité des principaux marqueurs tumoraux : alpha-fœtoprotéine (AFP), antigène carcinoembryonnaire (ACE), antigène carbohydre 19-9 (CA 19.9) et antigène spécifique prostatique (PSA),
- la testostéronémie et l'hormone chorionique gonadotrope humaine  $\beta$  ( $\beta$ -hCG) sont normales,
- la recherche de mycobactéries typiques dans le liquide pleural négatif, prélèvements bactériologiques (hémocultures, ECBU, liquide pleural) est négative,
- les sérologies des hépatites B et C (VHB et VHC), VIH, *Coxiella burnetii*, borréliose, viroses respiratoires et entérovirus sont négatives.
- la recherche de virus d'Epstein-Barr (EBV) est négative,
- les FAN reviennent positifs à 1 280 sans spécificité antigénique, en dehors d'une discrète positivité du RO52,
- le taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup> est de 566/mm<sup>3</sup> (N : 500-1 500).

Devant ce tableau de polysérite récidivante sans orientation diagnostique, le patient est transféré dans le service de médecine interne du CHU de référence, où finalement le diagnostic de LPS à HHV8 sera posé sur une PCR HHV8 fortement positive dans le liquide pleural > 8 log (*versus* 5 log dans le sang). L'immunophénotypage lymphocytaire montre principalement une population lymphocytaire exprimant fortement CD45, sans anomalie phénotypique décelable, et une seconde population anormale CD45 faible, n'exprimant aucun marqueur de lignée.

Transféré en immunopathologie clinique, le patient va bénéficier de six cures de chimiothérapie par rituximab, cyclophosphamide, étoposide et anthracyclines (R-CDE) entre janvier et avril 2016.

Une récurrence d'ascite survient en juin 2016, avec HHV8 négative à la ponction et mise en évidence, sur un cathétérisme cardiaque droit réalisé devant une dyspnée classe III NYHA, d'une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une péricardite constrictive, pour laquelle il va bénéficier d'une péricardectomie en janvier 2017, avec amélioration clinique progressive et absence de récurrence.

Le patient est depuis considéré en rémission complète ; il se porte parfaitement bien et a repris son activité professionnelle.

### Discussion

Le LPS associée au HHV8 est un lymphome de type lymphome non hodgkinien (LNH) rare, puisqu'il représente 2 à 4 % des lymphomes associés au sida en Europe [1]. Il survient presque exclusivement chez des patients séropositifs pour le VIH [2], ce qui n'est pas le cas de notre patient.

Quelques observations dans la littérature concernent cependant des patients non infectés par le VIH [3-5].

Une étude portant sur 140 patients porteurs de LNH VIH<sup>+</sup> et 478 LNH VIH<sup>-</sup>, montre une fréquence de 2,9 % de LPS parmi les LNH VIH<sup>+</sup> versus 0,4 % dans la population générale [6]. Il est possible que les LPS VIH<sup>-</sup> touchent des patients qui présentent un déficit immunitaire latent, comme le suggère la lymphopénie CD4 retrouvée dans quelques cas [5, 7], non retrouvée chez notre patient (limite inférieure de la normale).

Le HHV8 appartient au groupe des gammavirus, comme l'EBV. Il a été isolé et décrit pour la première fois, chez l'homme, au sein de cellules de la maladie de Kaposi, par Chang, en 1994 [8]. HHV8 infecte principalement les lymphocytes B, les monocytes-macrophages et les cellules endothéliales. Il a cependant également été mis en évidence dans d'autres populations cellulaires, notamment épithéliales (cavité buccale, prostate).

Il touche essentiellement des hommes jeunes, entre 30 et 60 ans, homosexuels et fortement immunodéprimés [9]. Dans notre cas clinique, le patient était traité par disulone pour une pemphigoïde cicatricielle.

Des cas de LPS ont été rapportés après transplantation d'organe [10], ainsi que chez des patients plus âgés (> 75 ans) dans des zones de prévalence élevée pour HHV8 [11]. Il existe en effet une forte prévalence du virus en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale (40 à 80 %), et une prévalence moyenne (10 à 30 %) dans les Caraïbes, en Afrique de l'Ouest et autour du bassin méditerranéen, notamment en

Italie et en Grèce. La séroprévalence aux États-Unis, en Europe du Nord et en Asie du Sud-Est, est inférieure à 5 % [12].

La contamination par le HHV8 varie selon les zones de prévalence. Dans les zones où le virus est peu présent, elle se fait principalement par voie sexuelle, avec une plus forte prévalence dans la communauté homosexuelle (10 à 60 %), et, de façon marginale, lors de transplantations. Dans les pays à forte endémie, la séroprévalence élevée dans l'enfance permet d'évoquer un mode de contamination non sexuel et plus particulièrement par voie salivaire [12].

Sur le plan clinique, les patients atteints de LPS présentent une altération de l'état général plus ou moins marquée, avec souvent une asthénie importante. Le tableau caractéristique est dominé par un ou plusieurs épanchements des séreuses (plèvre, péritoine et péricarde), réalisant un tableau de polysérite comme décrit dans notre cas clinique. La plupart du temps, ces épanchements séreux sont isolés et l'on ne met pas en évidence de masse tumorale ni d'adénopathie [9].

Des localisations extraséreuses peuvent cependant être associées d'emblée aux épanchements, ou n'apparaître que secondairement. Ainsi, des atteintes ganglionnaires ont été décrites aux niveaux médiastinal, mésentérique et rétropéritonéal, voire périphériques. Des atteintes cutanées ou viscérales (tube digestif, cœur, système nerveux central, moelle osseuse et poumon) ont également été rapportées [9].

Le diagnostic de LPS est porté sur l'analyse du liquide d'épanchement, et non sur les biopsies des séreuses, qui la plupart du temps ne présentent pas d'infiltration tumorale. L'analyse du liquide montre l'existence de nombreuses cellules de grande taille, très polymorphes, parfois de type immunoblastique<sup>1</sup> et présentant une différenciation plasmocytaire, parfois avec un noyau très irrégulier, polylobé et de volumineux nucléoles. Ces cellules expriment fortement CD45 – dans 90 % des cas (notre patient est du nombre) – et CD30 – dans 70 % des cas [13-15]. Les cas d'EBV négatif dans ce contexte de LPS à HHV8 sont principalement observés chez les patients séronégatifs pour le VIH, ce qui est le cas dans notre observation. Parmi les diagnostics différentiels, il faut éliminer les situations suivantes :

- les lymphomes systémiques avec localisations séreuses,
- les lymphomes de Burkitt de localisation cavitaire sans masse tumorale,
- les lymphomes B à grandes cellules associés à une inflammation chronique (EBV<sup>+</sup>/HHV8<sup>-</sup>),

<sup>1</sup> Immunoblastes : cellules jeunes issues d'un petit lymphocyte, transformées dans les follicules lymphoïdes sous l'influence d'un antigène, spécifique ou non.

– les lymphomes des séreuses HHV8 négatives survenant chez des patients VHC<sup>+</sup> (environ 40 %).

Le pronostic de ces LPS à HHV8 associés au VIH est habituellement sombre. Le traitement de référence fait appel au protocole cyclophosphamide, hydroxycarbamide, oncovin et prednisone (CHOP) combiné à des fortes doses de méthotrexate et associé à un traitement antirétroviral [16]. Le pronostic des patients non HIV<sup>+</sup> semble être beaucoup plus favorable, comme le montre notre observation.

## Conclusion

Le LPS à HHV8 est un LNH rare, qui se développe plus particulièrement chez les patients infectés par le VIH. Il se présente de façon caractéristique, sous la forme d'un ou plusieurs épanchements des cavités séreuses (plèvre, péricarde, péritoine), volontiers récidivants, dans un contexte d'altération de l'état général souvent marquée. Le pronostic de ce type de lymphome au sein de la population VIH<sup>+</sup> reste sombre, malgré la chimiothérapie. De rares cas de LPS chez des patients VIH<sup>-</sup> ont été rapportés dans la littérature, principalement chez des patients plus âgés (> 75 ans) et/ou présentant une immunodépression autre que le VIH. Dans notre cas, le patient était traité par forte dose de disulone pour une pemphigoïde cicatricielle.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Meignin V, Galicier L. Hémopathies lymphoïdes et HHV8. *Ann Pathol* 2009 ; 29 : 376-82.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *World Health Organization (WHO) classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon : IARC, 2008.
3. Cesarman E, Nador RA, Aozasa K, Delsol G, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in non-AIDS-related lymphomas occurring in body cavities. *Am J Pathol* 1996 ; 149 : 53-7.
4. Said JW, Tasaka T, Takeuchi S, et al. Primary effusion lymphoma in women: report of two cases of Kaposi's sarcoma herpes virus-associated effusion-based lymphoma in human immunodeficiency virus-negative women. *Blood* 1996 ; 88 : 3124-8.
5. Strauchen JA, Hauser AD, Burstein D, Jimenez R, Moore PS, Chang Y. Body cavity-based malignant lymphoma containing Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in an HIV-negative man with previous Kaposi sarcoma. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 822-5.
6. Carbone A, Gloghini A, Vaccher E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in AIDS-related and AIDS-unrelated lymphomatous effusions. *Br J Haematol* 1996 ; 94 : 533-43.
7. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 1996 ; 88 : 645-56.
8. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994 ; 266 : 1865-9.
9. Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpes virus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001 ; 2 : 172-9.
10. Jones D, Ballestas ME, Kaye KM, et al. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 444-9.
11. Boulanger E, Hermine O, Fermand JP, et al. Human herpesvirus 8 (HHV8)-associated peritoneal primary effusion lymphoma (PEL) in two HIV-negative elderly patients. *Am J Hematol* 2004 ; 76 : 88-91.
12. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007 ; 20 : 152-6.
13. Chadburn A, Hyjek EM, Tam W, et al. Immunophenotypic analysis of the kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV; HHV8)-infected B cells in HIV+ multicentric Castlemans disease (MCD). *Histopathology* 2008 ; 53 : 513-24.
14. Du MQ, Bacon CM, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2007 ; 60 : 1350-7.
15. Khanani F, Hyjek E, Tam W, et al. Immunophenotypic analysis of the Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV; HHV8) infected cells in HIV+ multicentric Castlemans disease (MCD). *Lab Invest* 2007 ; 87(Suppl. 1) : 248A.
16. Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 2003 ; 73 : 143-8.