

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés Actualités 2022

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 28/02/2022
www.medecinetropicale.com

1- Généralités

Le Lymphome de Burkitt (LB) est un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) décrit en 1957 par Denis Burkitt en Afrique, à Kampala (Ouganda). Il représente 35 à 50 % des LMNH de l'enfant et 2 % des LMNH de l'adulte. Il s'agit de la première pathologie maligne humaine dans laquelle le rôle étiologique d'un virus, le *virus Epstein-Barr (EBV)* a été démontré. Depuis, d'autres virus ont été associés à des lymphomes chez l'homme : *l'HTLV-1, l'HHV8, le VHC et le VIH*.

2. Épidémiologie

2.1 Le virus Epstein-Barr (EBV)

Ubiquitaire, le virus Epstein-Barr (*EBV* ou herpès virus humain de type 4) infecte plus de 95 % de la population mondiale, principalement par voie salivaire. Le plus souvent asymptomatique pendant l'enfance, la primo-infection EBV aboutit souvent à une mononucléose infectieuse (MNI), lorsqu'elle survient chez l'adolescent ou l'adulte jeune. La MNI est une maladie le plus souvent bénigne, mais qui peut être responsable d'une fatigue prolongée. Le diagnostic repose sur la sérologie. Le traitement est symptomatique. *L'EBV* persiste ensuite toute la vie chez l'hôte infecté.

La persistance virale est en général asymptomatique. Chez une personne immunodéprimée, le défaut de contrôle immunitaire peut aboutir à des cancers associés à *l'EBV* : cancers lymphoïdes, dont la quasi-totalité des lymphomes de Burkitt endémiques, une proportion importante du lymphome de Hodgkin, des syndromes lymphoprolifératifs de l'immunodéprimé (transplantés, sida...) et à des cancers épithéliaux ou carcinomes, dont les cancers du nasopharynx.

Dans les zones tropicales, *l'EBV* se transmet de la mère au nourrisson entre 1 et 4 ans. Ainsi, près de 100 % des enfants de 5 ans sont infectés en Afrique tropicale. *L'EBV* a par ailleurs été identifié dans les lésions démyélinisantes caractéristiques de la sclérose en plaques (SEP), suggérant son rôle causal dans la survenue de cette maladie

2.2. Les trois formes du Lymphome de Burkitt (LB)

Dans les trois formes du LB, la cellule lymphomateuse dérive du lymphocyte B et présente toujours l'une des trois translocations suivantes : $t(8,14)$, la plus fréquente, $t(2,8)$, $t(8,22)$ qui mettent l'oncogène C-myc (présent sur le chromosome 8) sous la dépendance des gènes des chaînes lourdes (chromosome 14) ou légères (chromosomes 2 ou 22) des IgG. Ces translocations conduisent à une hyper expression de l'oncogène C-myc.

2.2.1. La forme endémique

C'est la forme décrite par Burkitt. C'est classiquement une tumeur des maxillaires atteignant les jeunes enfants africains. Son incidence est élevée : 5 à 10 cas/100 000 habitants au cours des 15 premières années de la vie. La distribution géographique en Afrique Noire coïncide avec l'endémie palustre (à l'ouest : 10° latitude nord, 15° latitude sud, et à l'est : 5° latitude nord, 20° latitude sud), avec des facteurs climatiques bien définis : température > 16°C, altitude < 1500 m, pluviométrie annuelle supérieure à 50 cm. Une incidence identique au LB endémique a été retrouvée en Papouasie Nouvelle-Guinée. A Madagascar, le LB existe dans les régions d'endémie palustre.

Les études sérologiques des cas africains ont montré la coexistence d'une infection antérieure par l'EBV : le génome EBV est retrouvé à l'état clonal dans la cellule tumorale dans 98% des cas de LB endémique.

2.2.2. La forme sporadique domine chez les enfants en Occident, mais s'observe aussi chez les jeunes adultes. Alors que l'infection à EBV n'est retrouvée que dans 15 à 20% des cas, l'aberration chromosomique est constante.

2.2.3. Le LB lié à l'infection par le VIH. Cette forme se manifeste tôt dans la progression vers le sida. L'EBV n'est décelable que chez 30 à 40 % des LB porteurs du VIH. L'aberration chromosomique est constante. Le LB lié au sida a été rapporté en Occident surtout chez des homosexuels. L'incidence est passée de 0,5 à 1 million en 1970 à 4,18 en 2008 aux USA : augmentation liée à l'émergence de l'infection à VIH/Sida. Le lymphome de Burkitt intéresse aux USA les hommes (75%), blancs (83%) dont les trois-quarts ont plus de 20 ans.

Quelques cas ont été rapportés en Afrique chez des hétérosexuels. En pratique, la prévalence du LB est faible dans le cadre du sida.

La pathogénie de ces trois formes de LB peut ainsi être résumée :

- infection initiale par l'EBV,
- conditions climatiques particulières avec endémie palustre,
- aberration chromosomique : translocation de C-myc.

Les deux premiers événements ne sont constamment trouvés qu'en Afrique.

3. Aspects cliniques suivant la forme de LB

3.1. Le LB endémique est fréquent chez l'enfant en Afrique

3.1.1. Les atteintes maxillo-faciales sont présentes dans 3/4 des cas : tumeurs indolentes des maxillaires jusqu'aux orbites, exophtalmie. À la radiographie de la face : micro-géodes, plages d'ostéolyse. Dans une étude ougandaise, 70 % des enfants de moins de cinq ans avaient une localisation mandibulaire contre 25 % après 14 ans.

3.1.2. Les atteintes abdominales : associées ou isolées sont aussi fréquentes que les atteintes de la mâchoire (60 % des cas), elles intéressent les ovaires, le foie, l'estomac, l'intestin, les reins, les surrénales, les ganglions abdominaux, d'où l'intérêt de l'échographie abdominopelvienne.

3.1.3. Les atteintes neuroméningées (30 à 40 %). Elles réalisent des syndromes méningés clinique et/ou biologique (présence de cellules tumorales dans le LCR en l'absence de signes cliniques). L'atteinte médullaire est plus rare.

3.2. La forme sporadique

La présentation clinique est presque toujours abdominale (80 % des cas), rarement mandibulaire (14 %). La localisation abdominale, siège principalement à la jonction iléo-caecale avec une tumeur palpable dans la fosse iliaque droite. Elle peut se compliquer d'occlusion, rarement d'hémorragie ou de perforation, d'invagination intestinale chez l'enfant. Les autres localisations sont plus rares, localisations ganglionnaires périphériques (40 % des

cas), médullaires (40 % des cas), neuroméningées (15 à 20 %). Un des signes cliniques classiques, pratiquement pathognomonique de l'envahissement du SNC est l'hypoesthésie de la houppe du menton en rapport probablement avec une infiltration tumorale du nerf dentaire inférieur. L'extension est d'emblée importante.

3.3. Le LB lié au sida

La présentation clinique de la forme liée au sida est similaire à la forme sporadique. Les atteintes sont généralement digestives. Les localisations médullaire et neuro-méningée prédominent. L'atteinte ganglionnaires est fréquente Il y a une atteinte multiviscérale d'emblée.

Tableau I : Principales caractéristiques des lymphomes de Burkitt (d'après Ribrag modifié)

	Forme endémique	Forme sporadique	Forme liée au VIH
Age	Enfant > adulte	Enfant > adulte	Adulte
Localisation	Extra-ganglionnaire Mâchoire > abdomen	Extra-ganglionnaire Abdomen > mâchoire	Tube digestif, foie, moelle osseuse
Envahissement médullaire	10 %	30 %	30 %
Envahissement SNC	20-30 %	20-30 %	20-30 %
Présence de l'EBV	> 90 %	10-30 %	20-40 %
Translocation du C-myc	100 %	100 %	100 %

4. Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la cytologie. Le LB typique est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone constituée d'éléments lymphoïdes. De nombreux macrophages sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire, lui donnant un aspect « en ciel étoilé ». Le cytoplasme des cellules tumorales apparaît basophile, avec un aspect vacuolé. Des aspects atypiques sont observés, surtout chez les immunodéprimés, mais les caractéristiques phénotypiques et moléculaires sont identiques à celles des LB typiques.

Le diagnostic d'extension doit être rapidement fait, vu la grande agressivité du LB. Les localisations systématiquement recherchées, qui orientent le traitement, sont neuroméningées, ganglionnaires, médullaires, d'où les examens para-cliniques :

- ponction lombaire et/ou imagerie par résonance magnétique
- myélogramme, voire biopsie médullaire,
- échographie abdomino-pelvienne et surtout scanner thoraco-abdomino-pelvien,

Il faut réaliser systématiquement :

- une recherche d'une infection VIH,
- une recherche d'un syndrome de lyse tumorale spontané (acide urique, phosphatasémie, kaliémie, urée, créatinémie, acidose)

Le diagnostic d'extension permet la classification des lymphomes de Burkitt (Murphy modifié) :

- Stade I : Lésion unique ganglionnaire ou extra ganglionnaire, à l'exclusion des lésions médiastinales ou abdominales.
- Stade II : Localisation extra-ganglionnaire avec envahissement ganglionnaire régional
≥ atteintes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires du même côté du diaphragme,
Atteinte primitive du tube digestif (le plus souvent de la région iléo-coecale avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.
- Stade III : Localisation sus et sous-diaphragmatique
Toute localisation intrathoracique, paravertébrale ou épidurale
- Stade IV : Atteinte du SNC et/ou médullaire

5. Traitement

La chimiothérapie, associée à une immunothérapie, est le traitement principal du lymphome de Burkitt.

Plusieurs protocoles sont proposés Le cyclophosphamide et le méthotrexate forment la base des associations utilisées. La polychimiothérapie intensive alternée de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, méthotrexate, ifosfamide, étoposide, cytarabine (CODOX-M/VAC), plus le rituximab, donne un taux de guérison supérieur à 80 % chez l'enfant et l'adulte de moins 60 ans. Pour les patients de plus de 60 ans, des schémas tels que rituximab plus étoposide, prednisone, vincristine, et doxorubicine sont également couramment utilisés avec succès.

En cas d'atteinte du SNC, le méthotrexate à hautes doses associé à un renforcement du traitement intra-thécal a permis d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 80 % chez l'enfant et une rémission complète durable de plus de 80 % chez l'adulte. En l'absence d'atteinte du système nerveux central, la prophylaxie du SNC est essentielle.

Le protocole de la Société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) associe : doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, étoposide, méthotrexate, cytarabine, prednisone.

La durée du traitement dépend du stade ainsi que du protocole.

Ces protocoles sont difficiles à mettre en œuvre en Afrique subsaharienne. Ils sont responsables de périodes d'aplasie médullaire et justifient que les malades soient hospitalisés dans des services spécialisés d'oncologie encore rares en Afrique.

C'est pourquoi, le protocole de chimiothérapie CHOP est utilisé. Il est composé de quatre principes actifs : Cyclophosphamide (Endoxan®), Hydroxyadriamycine, appelée plus couramment doxorubicine (Adriamycine®, O=Oncovin® ou vincristine, P = prednisone (Cortancyl®).

En 2005, le protocole de base du LB en Afrique a été le protocole GFA 2005 dit « Cyclo-Burkitt » qui consiste en une injection intraveineuse de 1,2g/m² de cyclophosphamide (Endoxan®) associée à une injection intrarachidienne de 15 mg de méthotrexate (Méthotrexate®) et de 15 mg d'hydrocortisone.

Une chimiothérapie intra-thécale empêche le LB de se propager au SNC et traite un LB déjà propagé au SNC. Le méthotrexate est injecté par voie intrarachidienne directement dans le LCR, associé à l'hydrocortisone.

La place de la radiothérapie après chimiothérapie est très limitée. La chirurgie n'a pas de place dans la démarche thérapeutique à visée curative.

L'adjonction du rituximab à la polychimiothérapie a montré un bénéfice significatif de la survie chez les enfants et chez les adultes.

Un système de lyse tumorale est fréquent au cours du traitement et les patients doivent recevoir une hydratation IV et une alcalinisation, associées à une surveillance étroite de l'ionogramme (notamment potassium, phosphore et calcium). Certains patients peuvent nécessiter une dialyse pour une hyperkaliémie.

6 - Les cancers du naso-pharynx (CNP)

Les CNP représentent, comme le lymphome de Burkitt, une affection maligne liée au virus Epstein-Barr. Ils sont d'incidence variable à travers le monde, avec des zones à risque élevé comme le Sud-Est asiatique, à risque intermédiaire comme l'Afrique du Nord (Tunisie, Maroc), à risque faible comme l'Afrique subsaharienne (Sénégal). Sur le plan histologique, ce sont des carcinomes indifférenciés de type naso-pharyngien. Le pic de la maladie se situe vers 40-50 ans, avec une distribution souvent bimodale (20-30 ans et après 50 ans) en Afrique du Nord. Le diagnostic repose sur l'examen du rhinopharynx de réalisation simple grâce à la fibroscopie. Il est confirmé par la biopsie. Le traitement associe chimiothérapie et radiothérapie.

7- Les autres lymphomes viro-associés

D'autres virus que l'EBV peuvent modifier l'incidence des lymphomes et des cancers :

- le HHV8 est l'agent de la Maladie de Kaposi,
 - deux maladies sont associées à l'HTLV1 : la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) et la paraparésie spastique tropicale (TSP/HAM),
 - l'épidémie de VIH1 a modifié dans de nombreuses régions l'incidence de la Maladie de Kaposi, des lymphomes non hodgkiniens, des carcinomes à cellules squameuses de la conjonctive,
 - le VHC serait l'agent de certains lymphomes B non hodgkiniens. Il est surtout l'agent, avec le VHB, du carcinome hépatocellulaire,
 - les papillomavirus sont impliqués dans le cancer du col utérin (HPV de type 16 et 18),
- Il n'y a pas de vaccin contre les cancers ou les lymphomes viro-associés, sauf contre le VHB et les papillomavirus humains.

Références

- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in Africa children. *British Journal of Surgery* 1958 ; 46 : 218-223.
- Vannier J.P., Patte C., Philip T., Aucker J.M. Et coll. Traitement des lymphomes B étendus de l'enfant : étude de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Bull. Cancer*, 1988, 75, 61-68.
- Aubry P., Buhabe A., Bigirimana B et coll. Un cas de lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale chez un jeune adulte burundais séropositif pour le VIH. *Med. Trop.*, 1991, 51, 219-222.
- Koffi K.G., Bosson N.M., Aka-Adjo M.A. et coll. Résultats du traitement du Lymphome de Burkitt africain. *Médecine d'Afrique Noire*, 1997, 44, 635-639.
- Joab I. Le virus d'Epstein-Barr et le lymphome de Burkitt. *Med. Trop.*, 1999, 59, 499-502.
- Rafaramino F., Maminirina RAM., Razafindrabe JAB., Raharijoana L., Randriamampandry A., Rakotobe P. Aspects épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 94, 385-388 (et) Le lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar. Formes anatomo-cliniques, aspects thérapeutiques et évolutifs. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 94, 389-393.

- Dave S. et coll. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 54, 431-442.
- Hummel M. et coll. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 54, 419-430.
- Togo B., Keita M., Medefo Dai, Traore F., Sidibe T. Le lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale en milieu pédiatrique au CHU Gabriel Touré, Bamako, Mali : à propos de 24 cas. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 600-602.
- Germe R., Baccard M., Seigneurin J.M., Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. EMC (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses, 8-070-K-10, 2011.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Shovlin M, et al. Low-Intensity therapy in adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:1915-1925.
- Hoelzer D., Walewski J, Döhner H. et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*, 2014; 124: 3870-3879.
- Comité Onco-Hématologie. Lymphome de Burkitt. Version n°1 avril 2008. Mise à jour, mai 2013.
- Kissi L, El Bouihi R, Lamchahab M et coll. Localisation buccale du lymphome de Burkitt à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2017 ; 20 : 63.
- Gaye AM, Mouamba FG, Diemé MJ et coll. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx à Dakar, une zone supposée non-endémique : à propos de 13 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2018 ; 111 : 84-89.
- Tychyj-Pinel C, Ricard F, Giammarile F. TEP/TDM au FDG et bilan initial des lymphomes : du diagnostic au pronostic. *Médecine Nucléaire* 2011 ; 35 : 8-20.
- Gnonlounfoun D, Adjien KC, Yekpe FP et coll. Compression médullaire lente secondaire à un lymphome de Burkitt intra-rachidien. *AJNS* 2011; 30 : 76-81.
- Ribrag V, Camara-Clayette V, Boscq J, Dartigues P, Vatssetzky Y. Lymphome de Burkitt. *EMC-Hématologie* 2020, 31(1):1-13 [Article 13-016-A-50].
- Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2021 ; 137 : 743-750.
- Lupo J. Virus d'Epstein-Barr et maladies associées. *EMC Maladies infectieuses* 2021 ; 38(4) : 1-15 [Article 8-070-K-10].
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et coll. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; 375 : 196-301.
- Sellam I, Abdoul S, Abouhali I et al. Compression de la moelle épinière secondaire à une métastase d'un lymphome de Burkitt gingival révélant un cas d'infection par le VIH au Maroc. *MTSI (Internet)* 2022.