



Année 2025

Thèse N°039/25

## LYMPHOME DE BURKITT :

Expérience du service de médecine interne et d'onco-hématologie  
du CHU HASSAN II de FES.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/02/2025

PAR

Mme. EL YOUSSEFI MERYEM

Née le 05 Mai 2000 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

lymphome de Burkitt – Non hodgkinien – Immuno-Poly-chimiothérapie

JURY

Mme. BERRADY RHIZLANE ..... PRÉSIDENT  
Professeur d'enseignement supérieur de médecine interne et d'onco-hématologie

Mme. ALAMI DRIDEB NOUFISSA ..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'Hématologie clinique

Mme. KHAMMAR ZINEB .....  
Professeur d'enseignement supérieur de médecine interne et d'onco-hématologie

Mme. HAMMAS NAWAL .....  
Professeur d'enseignement supérieur d'Anatomie pathologique

Mme. OUBELKACEM NAOUAL .....  
Professeur agrégé de médecine interne

Mme. KHOUSSAR IKRAM ..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant de médecine interne

JUGES

# PLAN

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	15
OBJECTIFS .....	19
GENERALITES .....	21
I-    Cadre historique:.....	22
II-   Étiopathogénie: .....	24
1-   Rôle de l'oncogène c-myc :.....	25
2-   Rôle de l'EBV : .....	27
3-   Facteurs de risques :.....	29
4-   Conditions environnementaux : .....	30
III-  Tableaux cliniques:.....	31
1-   Forme endémique :.....	32
2-   Forme sporadique :.....	32
3-   Forme liée à une immunodéficience : .....	33
IV-  Anatomopathologie: confirmation diagnostique .....	35
1-   Caractéristiques morphologiques :.....	35
2-   Caractéristiques Immunophénotypiques:.....	36
3-   Caractéristiques cytogénétiques :.....	37
V-   Bilan d'extension : .....	39
VI-  Classification et groupes thérapeutiques :.....	41
VII-  Prise en charge : .....	44

---

1- Gestion du syndrome de lyse tumorale :.....	44
2- Chimiothérapie :.....	47
3- Radiothérapie :.....	48
4- Chirurgie :.....	48
5- Thérapie ciblée : Immunothérapie.....	48
6- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :.....	49
7- thérapie au CAR-T :.....	50
MATERIEL ET METHODES .....	52
I- Conception de l'étude :.....	53
II- Population d'étude :.....	53
1- Critères d'inclusion :.....	53
2- Critères d'exclusion :.....	53
III- Méthodes :.....	54
IV- Études statistiques :.....	54
RESULTATS .....	55
I- Données épidémiologiques :.....	56
1- Sexe :.....	56
2- Age :.....	56
3- Couverture sociale :.....	57
4- Répartition géographique :.....	58
II- Données cliniques :.....	59

---

1- Antécédents : .....	59
2- Délai de consultation : .....	59
3- Motifs de consultation : .....	60
4- Examen physique :.....	61
III- Données paracliniques :.....	65
1- Confirmation diagnostique : Étude anatomopathologique.....	65
2- Bilan d'extension : .....	67
3- Bilan du terrain : .....	72
4- Bilan pré-chimiothérapie : .....	75
5- Stadification et groupes thérapeutiques : .....	75
IV- Prise en charge :.....	77
1- Protocole thérapeutique :.....	77
2- Évolution: .....	78
3- Complications: .....	80
4- DECES :.....	82
5- Survie : .....	83
DISCUSSION .....	84
I. Épidémiologie : .....	85
1- Incidence:.....	85
2- Sexe :.....	87
3- Age : .....	87

---

II.	Clinique:.....	89
1-	Délai de consultation : .....	89
2-	Présentations cliniques : .....	89
III.	Histologie:.....	95
IV.	Imagerie :.....	96
V.	Biologie:.....	98
VI.	Facteurs pronostiques : .....	100
VII.	Traitement: .....	101
VIII.	Complications et survie:.....	105
1-	Neutropénie fébrile et aplasie post-chimiothérapie : .....	105
2-	Complications métaboliques : .....	106
3-	Complications Thrombo-emboliques: .....	107
4-	Complications hépatiques :.....	108
5-	Survie:.....	108
	CONCLUSION.....	110
	ANNEXES.....	113
	RESUMES.....	117
	BIBLIOGRAPHIE.....	124

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACR:** American College of Radiology

**ADP:** Adénopathie.

**AFRCN :** African Cancer Registry Network

**AID :** Activation-induced cytidine désaminase

**AMO :** assurance maladie obligatoire

**ATCD :** Antécédents

**BOM :** Biopsie ostéomédullaire.

**CAR-T :** cellules T à récepteur antigénique chimérique.

**BCR :** B-Cell Receptor

**BK :** Bacille de Koch

**CD:** Cluster de différenciation

**CHU :** Centre hospitalier universitaire

**CI5 :** Cancer incidence in five countries

**CNSS :** caisse nationale de sécurité sociale

**COP :** Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone.

**CRP** : C-réactive protein

**EBV** : Epstein Barr Virus.

**ECG**: Électrocardiogramme

**EMC** : Encyclopédie médico-chirurgicale

**ETT**: Échographie transthoracique

**FAB** : franco-américano-britannique

**FDG**: 18-fluoro-désoxy-glucose

**FISH** : Hybridation in situ en fluorescence

**FOGD**: Fibroscopie oeso-gastroduodénale

**G-CSF** : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

**G6PD** : déficit en Glucose-6-déshydrogénase

**GFAOP**: Groupe franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique

**HES** : hématoxyline-Eosine-Safran

**IHC** : Immunohistochimie

**IIA** : invagination intestinale aigue

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LAL**: Leucémie aiguë lymphoblastique

**LB** : Lymphome de Burkitt

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**LDGCB** : Lymphome diffus à grandes cellules B

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**LMB** : lymphome malin B

**LNH** : Lymphome non hodgkinien

**MGG** : May-Grunwald Giemsa.

**MTX** : Methotrexate

**NEJM** : The new England Journal of Medicine

**NF** : neutropénie fébrile

**NFS** : numération formule sanguine

**OH** : Onco-hématologie

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**P. falciparum**: plasmodium falciparum

**PBR** : Ponction biopsie pleurale

**PEC** : Prise en charge

**PET-scan** : tomographie par émission de positons

**PL** : ponction lombaire

**PNN** : polynucléaire neutrophile

**RC** : Rémission complète

**RCHOP**: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone.

**RCODOX-M** : Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Methotrexate.

**RDAEPOCH** : Rituximab, Étoposide à dose ajustée, Prednisone, Vincristine,  
Cyclophosphamide, Doxorubicin.

**SEER** : Surveillance, Epidemiology and End Results.

**SHOP** : service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

**SIADH** : Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise

**SLT** : syndrome de lyse tumorale

**SMIOH** : Service de médecine interne et d'Onco-hématologie

**SNC** : Système nerveux central

**TDM CTAP** : Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

---

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Portrait de Denis Burkitt .....	24
Figure 2 Conséquences de la dérégulation du proto-oncogène Myc.....	26
Figure 3. modèles proposés de développement du lymphome de Burkitt endémique. .....	28
Figure 4 . La distribution des cas formait une ceinture à travers l'Afrique tropicale, avec une extension le long de la côte Est, connue sous le nom de « ceinture du lymphome ».....	31
Figure 5. Rosette de macrophages et de lymphocytes provenant d'une culture non stimulée de leucocytes humains normaux. (Rosettes : gros macrophage central entouré d'un anneau de lymphocytes) .....	36
Figure 6. la nuit étoilée (1889) .....	36
Figure 7 Mise en évidence de la translocation t(8;14) (q24;32). Les points de cassure sur les chromosomes 8 et 14 sont différents, selon qu'il s'agit de lymphome de Burkitt sporadique ou endémique.....	38
Figure 8 .Analyse caryotypique (à gauche) et FISH IGH-MYC (à droite) .....	39
Figure 9. Pet scan objectivant des foyers hypermétaboliques pathologiques au niveau de l'estomac, pancréas, vésicule biliaire, fosse sus-claviculaire bilatérale, médiastin antérieur, ganglions lymphatiques axillaires et rétropéritonéaux, os (A: image coronale ; B: image sagittale).....	40
Figure 10. Classification OMS 2022 des hémopathies lymphoïdes.....	42
Figure 11. Action des différents uricolytiques.....	47
Figure 12. mécanismes d'action du Rituximab.....	49
Figure.13 Répartition de nos malades en fonction du sexe.....	56
Figure 14. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	57

---

Figure 15. Répartition en fonction de l'assurance maladie.....	57
Figure 16 . Répartition géographique des patients. ....	58
Figure 17 . Répartition selon les motifs de consultation. ....	60
Figure 18. Masse de la cavité buccale intéressant le plancher et le palais. (extension d'une masse oropharyngée). ....	61
Figure 19. Taille des adénopathies périphériques. ....	63
Figure 20. Taille de la masse (le plus grand diamètre).....	63
Figure 21 . biopsie ganglionnaire : prolifération lymphoïde à petites cellules montrant des macrophages contenant des corps apoptotiques donnant l'aspect « ciel étoilé » (flèche) (HESx400). [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès]. ...	65
Figure 22. Résultats des principaux marqueurs immunohistochimiques.....	66
Figure 23. Le marquage par le CD20 montre un marquage membranaire intense et diffus des cellules tumorales (Gx200) [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].....	66
Figure 24. l'index de prolifération évalué par le ki67 est estimé à 100% (Gx200) [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès]. ....	67
Figure 25. Résultats de la TDM CTAP. ....	68
Figure 26. Coupes axiale (A) et coronale (B) passant par l'étage cervical après injection du produit de contraste iodé montrant une masse ganglionnaire latéro-cervicale droite (12x09x16 cm). ....	68
Figure 27. TDM thoracique après injection du produit de contraste iodé ,fenêtre médiastinale : infiltrat tissulaire médiastinal intéressant les différents compartiments médiastinaux, envahissant le hile pulmonaire et le lobe supérieure gauche.....	69
Figure 28. TDM abdominale : Infiltration diffuse rénale bilatérale (A) avec présence d'une masse tumorale rénale polaire inférieure gauche (B).....	69

---

Figure 29. TDM abdominale : Infiltrat tumoral ganglionnaire coelio-mésentérique fusant au niveau du hile hépatique et au niveau de l'arrière cavité des épiploons. ..	70
Figure 30. TDM abdominale : présence d'un épaissement tumoral antro-pylorique et duodéal, irrégulier et symétrique.....	70
Figure 31. TDM abdominale : épanchement intra péritonéale avec rehaussement des feuillets péritonéaux. ....	71
Figure 32. TDM abdominale : Infiltration nodulaire péritonéale. ....	71
Figure 33. Résultats des principales anomalies de la NFS. ....	73
Figure 34. Résultats de l'albuminémie. ....	74
Figure 35. Répartition des stades cliniques selon la classification de Murphy. ....	76
Figure 36. Répartition selon les groupes thérapeutiques.....	77
Figure 37. Les différents protocoles utilisés chez notre population. ....	78
Figure 38. Régression des anomalies antérieurement décrites (infiltrat mesurant 32x28mm vs 82x74mm )......	79
Figure 39:Évolution de nos patients.....	79
Figure 40. Courbe de survie globale (Kaplan Meier). ....	83
Figure 41. Taux de lymphome de Burkitt normalisés selon l'âge par million de personnes-années (norme mondiale) pour les hommes et les femmes combinés. Cette étude est menée dans 38 pays avec au moins 30 cas entre 2008 et 2012, à l'aide des données de CI5(XI).....	86
Figure 42. Taux d'incidence du lymphome de Burkitt pour cinq groupes d'âge pour les pays comptant $\geq 100$ cas au total. Les taux pour 18 pays sur cinq continents sont basés sur les données CI5(XI) pour 2008-2012, et les taux pour l'Afrique sont complétés par les données communiquées à l'AFRCN pour 2018 par région et	

---

séparément pour six pays avec des cas dans les tranches d'âge de 0 à 14 ans et de 15 à 34 ans.....	88
Figure 43. tumeur maxillaire : lymphome de Burkitt africain. ....	91
Figure 44. Bras LMB02-Mab : Les patients recevront à J0 et J6 des 2 cycles de COPADM une injection de Ritux = Rituximab (Mabthera, 375mg/m <sup>2</sup> , maximum 800mg), soit 4 injections de Rituximab au total durant leur traitement.....	102
Figure 45 . Taux d'incidence des événements thrombotiques pour les principaux sous-types de lymphome.....	107

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. présentation clinique selon deux séries correspondant à des formes endémiques (Uganda Cancer Institut) et sporadiques de lymphomes de Burkitt (États-Unis, National Cancer Institute). .....	33
Tableau 2. Définition des groupes. ....	43
Tableau 3. facteurs de risque de syndrome de lyse tumorale. ....	47
Tableau 4. Répartition géographique des patients. ....	58
Tableau 5. montrant la répartition des patients de notre série selon leur indice OMS. ....	62
Tableau 6. différents sites de biopsie et leurs accès. ....	65
Tableau 7. Montrant les résultats du bilan de lyse chez nos patients. ....	80
Tableau 8. critères de réponse au traitement International Workshop Criteria (IWC). .....	98

# INTRODUCTION

Le lymphome de Burkitt est une forme agressive de lymphome non hodgkinien, connue depuis 1958 et doit son nom au chirurgien irlandais Denis Burkitt.

Il dérive d'un centroblaste, cellule B proliférant à très haute vitesse, formant la zone sombre du centre germinatif.

L'analyse des anomalies cytogénétiques est indicative des mécanismes de lymphomagenèse. La translocation  $t(8;14)(q24;32)$  en est caractéristique et dont la conséquence est la dysrégulation du proto-oncogène MYC. [1]

Le lymphome de Burkitt a été déterminant dans la découverte du virus d'Epstein Barr (EBV), bien que son rôle exact dans la genèse de ce lymphome reste mal compris, cette association est particulièrement associée à la forme endémique.

On distingue également une forme sporadique, ainsi qu'une forme liée à l'immunodéficience due au VIH. [2]

Il est trois fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et touche davantage les personnes jeunes que les autres formes d'hémopathies. Son incidence est de 4 cas par million d'années-personnes. Des pics d'incidence sont observés durant l'enfance, autour de 40 ans et après 60 ans.

Selon l'OMS, son incidence annuelle est de 15 000 à 25 000 nouveaux cas chez les enfants de moins de 15 ans. L'âge avancé étant associé à un mauvais pronostic [3].

Au Maroc, l'incidence du LB demeure inconnue. Mais de manière certaine, il constitue une des principales hémopathies rencontrées dans les unités d'oncologie

pédiatrique. Son profil épidémiologique correspondrait d'avantage au lymphome occidental. Ainsi, le Maroc est une zone de transition entre le lymphome endémique et sporadique. [4]

Le diagnostic se fait soit sur la biopsie d'une masse, soit sur la cytologie d'un épanchement ou d'un frottis médullaire. Dans le cas des tumeurs abdominales étendues, il est préférable de se contenter d'une biopsie que de faire une exérèse large et inutile.

A l'histologie, l'aspect ciel étoilé est distinctif, ce motif se réfère à un fond monotone de cellules lymphoïde de taille moyenne (ciel), dans lequel sont présents des macrophages à corps tangibles (étoiles). [5]

Une fois le diagnostic de la maladie est établi, un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan paraclinique complet vont pouvoir préciser l'extension de la maladie et analyser les facteurs pronostiques afin de déterminer la stratégie thérapeutique. La stadification radiologique repose souvent sur l'imagerie par tomодensitométrie ou, lorsque cela est possible, par tomographie par émission de positons (PET-SCAN).

Bien qu'il soit très agressif, le lymphome de Burkitt est potentiellement curable, grâce à la chimiothérapie qui permet à elle seule d'obtenir la rémission. Sa prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire entre onco- hématologues, anatomopathologistes, radiologues et biologistes.

Depuis la fin des années 1980, les protocoles de chimiothérapie intensifiée impliquant plusieurs agents ont été efficaces dans le traitement de ce lymphome. [6] Hors, les recommandations thérapeutiques ne sont pas encore clairement établies.

L'immunothérapie, en associant le rituximab (anticorps anti CD-20) à la chimiothérapie, montre un potentiel prometteur dans le traitement. Bien que les données actuelles soient limitées, des études récentes et quelques cas cliniques suggèrent que cette combinaison pourrait améliorer les résultats thérapeutiques. [7]

## OBJECTIFS

A travers ce travail, Nous allons traiter ce type de lymphome en tant qu'entité pathologique, en étudiant son profil clinique, biologique, histologique, immunophénotypique et moléculaire via une étude rétrospective de 19 cas traités au sein du service de médecine interne et d'Onco-hématologie du CHU Hassan II de Fès.

# GENERALITES

## **I- Cadre historique:**

Le lymphome de Burkitt a été décrit pour la première fois par le chirurgien Irlandais Denis Burkitt, qui travaillait à l'hôpital Mulago de Kampala, comme un « sarcome » de la mâchoire chez des enfants ougandais : « Sa face était fortement gonflée, avec des lésions bizarres envahissant les deux côtés de ses mâchoires supérieures et inférieures. Je n'avais jamais vu quelque chose comme ça auparavant ». Bien que convaincu d'être en présence d'une tumeur nouvelle, il décida d'entreprendre une enquête dans les archives de son hôpital. Il découvrit qu'Albert Cook avait déjà étudié, en 1905, ces tumeurs sévissant chez les enfants d'Ouganda.

Burkitt parvint à retrouver des échantillons de ces tumeurs et demanda l'avis de ses deux collègues anatomo-pathologistes, O'Connor et Davies qui conclurent que cette pathologie ressemblait aux lymphomes.

Il commença par approfondir la distribution géographique de la tumeur. La maladie frappait surtout dans la tranche d'âge de six à huit ans, et la plupart des malades mouraient quelques mois après le début des symptômes.

On établit plus tard que ces lymphomes correspondaient à près de la moitié des cancers de l'enfant en Afrique tropicale.

En 1961, Burkitt entama une série de conférences au Royaume-Uni. Invité à intervenir en public à l'hôpital Middlesex de Londres pour présenter « La plus commune cause de cancer de l'enfant en Afrique tropicale, un syndrome méconnu jusqu'ici », il évoqua la possibilité d'une origine infectieuse- un virus, par exemple.

Un de ses auditeurs était le virologue Anthony Epstein, qui travaillait au Bland Sutton Institute sur des virus capables d'induire des tumeurs chez le poulet. Fort intéressé par les dires de Burkitt, Les deux hommes convinrent de collaborer. Burkitt envoya à Epstein des biopsies de tumeurs congelées, pour y rechercher la présence d'un virus. L'approche était pionnière et audacieuse, car il était largement admis, à l'époque, que les virus ne sont jamais à l'origine de cancers.

C'est ainsi qu'en 1964, ce nouvel agent infectieux fut baptisé du nom de ses découvreurs : le virus d'Epstein-Barr.

Un chercheur de l'Institut Pasteur, Guy de Thé, dira que « la tumeur de Burkitt est devenue la pierre de Rosette de la cancérologie ».

Malgré les faibles moyens thérapeutiques dont il disposait en Afrique, Burkitt réussit à obtenir les premières guérisons de cette pathologie jusque-là mortelle. Initialement incurable par la chirurgie seule, il découvrit, à travers ses recherches, que la chimiothérapie avec des agents tels que le cyclophosphamide, le méthotrexate et la vincristine pouvait transformer l'histoire de ce cancer, le rendant ainsi d'un meilleur pronostic et presque totalement curable. Lors de la conférence internationale de Kampala, en janvier 1966, Burkitt présenta les observations de douze patients guéris.

Ses importantes contributions lui valurent de nombreuses récompenses et distinctions scientifiques dans divers pays. Il fut notamment élu membre de la Royal Society en 1972 et de l'Académie des Sciences en 1989, et reçut le prix Lasker, le Bower Award. [8]

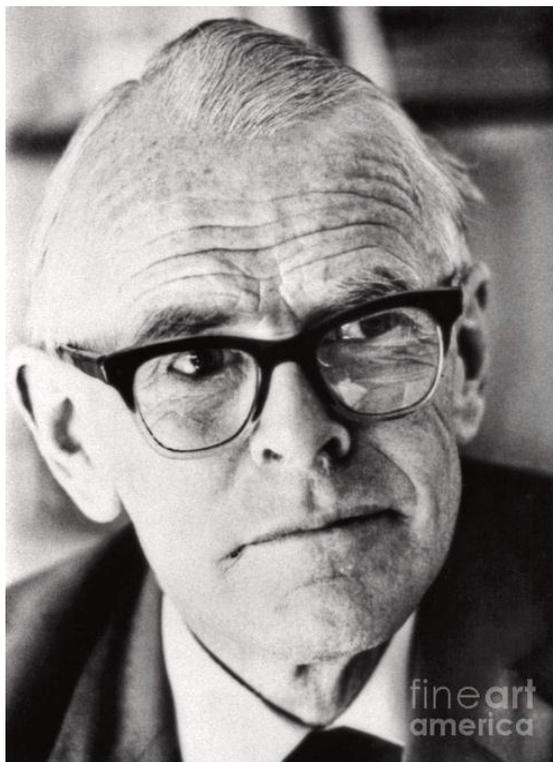


Figure 1. Portrait de Denis Burkitt .

## **II- Étiopathogénie:**

Le lymphome de Burkitt est un lymphome non Hodgkinien de haut grade de malignité caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules B matures.

Suite à une stimulation antigénique, le contingent des cellules précurseurs des lymphocytes B serait le siège d'une expansion polyclonale qui favoriserait la survenue d'une translocation chromosomique entraînant la dérégulation de C-myc responsable de la transformation lymphomateuse, de la sélection, puis de l'expansion d'un clone B malin.

Il est presque systématiquement associé au virus Epstein-Barr (EBV) qui agit en collaboration avec d'autres facteurs infectieux ou environnementaux dans la genèse de ce lymphome. [9]

### **1 – Rôle de l'oncogène c-myc :**

Les cibles de Myc comprennent des groupes de gènes régulant la progression du cycle cellulaire, la croissance cellulaire (y compris le métabolisme, la biogenèse des ribosomes, la synthèse des protéines et la production d'énergie), l'apoptose et la sénescence [10] [11][12]. La stimulation de la synthèse protéique globale par Myc augmente directement la taille des cellules et cela seul est probablement suffisant pour initier la progression du cycle cellulaire [13] Cette induction de la synthèse protéique globale et l'altération qui l'accompagne dans le contrôle de la traduction semblent être un déterminant limitant le taux d'initiation du cancer par Myc.

L'apoptose étant induite par le gène p53 en initiant la libération du cytochrome c des mitochondries [14] Dans le lymphome de Burkitt, il a été signalé qu'environ 30 % et jusqu'à 70 % des lignées cellulaires portent des mutations p53 avec parfois une surexpression de MDM2, un antagoniste du gène p53 [15] Il semble que de nombreux lymphomes induits par Myc, mais pas tous, acquièrent des modifications génétiques ou épigénétiques qui compromettent l'axe ARF/MDM2/p53 et ainsi arrêtent l'apoptose.

On peut alors conclure que la translocation de c-myc près d'un locus Ig conduit à la dérégulation et à l'expression constitutive de c-myc, entraînant ainsi une prolifération incontrôlée et un seuil réduit pour l'induction de l'apoptose.

Cette dérégulation génère une augmentation de la synthèse des protéines et de la production d'énergie et l'augmentation résultante de la taille de la cellule conduisant à la division cellulaire. La prolifération est renforcée par l'induction spécifique des cyclines D et E et la régression de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante p27KIP1. L'apoptose est induite par au moins deux voies : soit l'induction de p14ARF conduisant à une augmentation de p53 soit l'induction de Bim. La sénescence peut également être initiée par l'induction de p14ARF/p53 ainsi que l'induction du cdk1 p16INK4a.

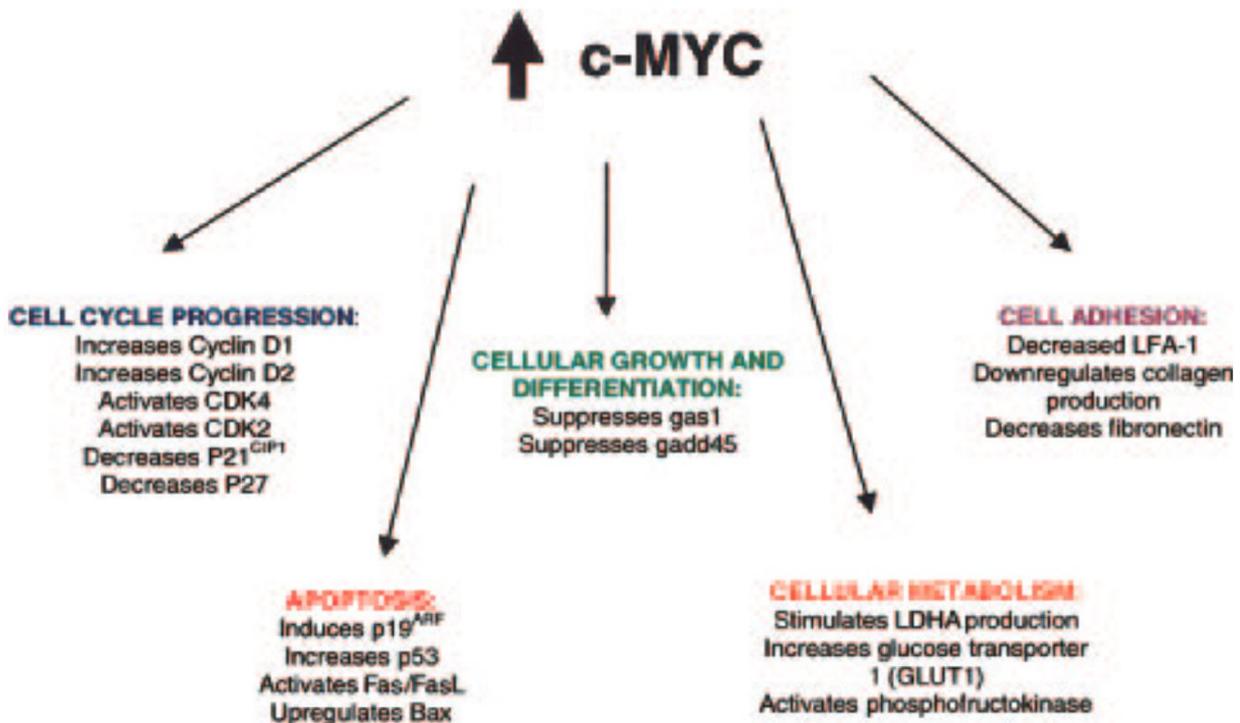


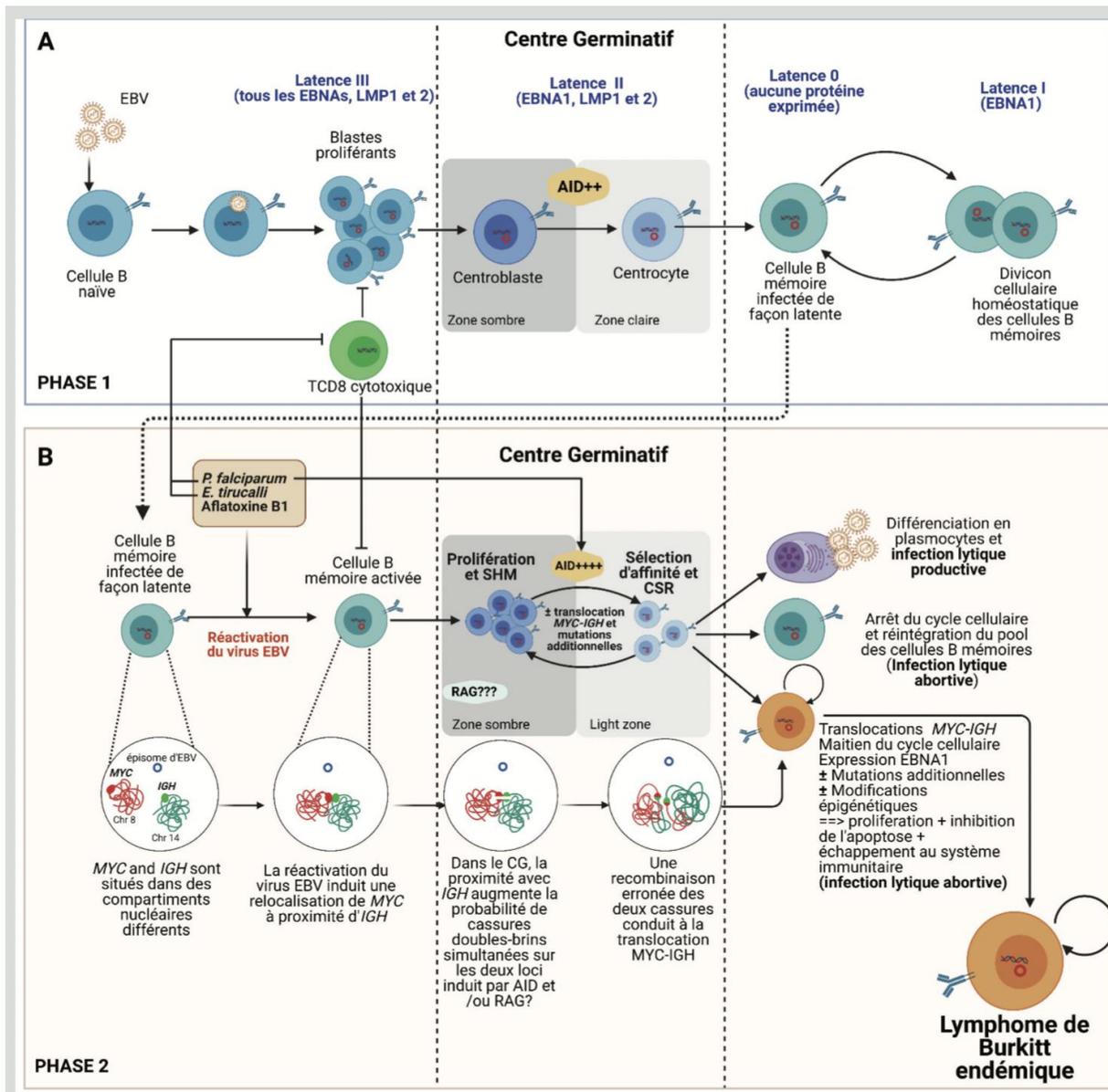
Figure 2. Conséquences de la dérégulation du proto-oncogène Myc.

## **2- Rôle de l'EBV :**

Appartenant à la famille des herpesviridae, l'EBV infecte essentiellement les lymphocytes B, touchant environ 90 % de la population mondiale. Chez une minorité, il est associé à diverses pathologies bénignes ou néoplasiques, incluant le lymphome de Burkitt. L'EBV persiste à vie dans les lymphocytes B de façon latente et se réactive occasionnellement. La réactivation, ou cycle lytique, peut être complète ou abortive, chaque phase étant caractérisée par une expression séquentielle de protéines virales spécifiques et de transcrits non codants. Le génome d'EBV code pour 9 protéines de latence et plus de 80 protéines du cycle lytique, incluant les transactivateurs Zebra (Zta) et Rta dont l'expression déclenche la réactivation virale.

Les transcrits non codants, comme les EBERs et les miARN, jouent un rôle clé en maintenant la latence virale et en favorisant l'oncogénèse. Ils contribuent à la prolifération des cellules infectées, à leur résistance à l'apoptose, et modulent l'immunité cellulaire, créant un environnement propice à la tumorigénèse.

Dans le centre germinatif, les cellules EBV+ expriment des protéines de latence comme LMP1, LMP2 et EBNA1, et les transcrits non codants EBERs (latence II). LMP1 peut induire une expression aberrante du gène AICDA, augmentant l'instabilité génomique et le risque de translocation chromosomique. La réactivation de l'EBV augmente la proximité entre les loci MYC et IGH, facilitant la translocation t(8;14).



A (Phase 1) : Primo-infection à EBV (qui survient très tôt avant 3 ans chez les enfants en zone d'endémie) et établissement de la latence dans les lymphocytes B avec successivement i) une phase de prolifération avec le programme de croissance (latence III) ; ii) passage dans le CG avec différenciation en centroblastes puis centrocytes : c'est le programme par défaut (latence II) ; iii) sortie du CG et différenciation en cellule B mémoire qui contient l'épisode du virus sous forme latente sans expression de protéine virale (latence 0) ; iv) expression occasionnelle d'EBNA-1 au cours de la division cellulaire (latence I). B (Phase 2) : L'exposition chronique et répétée des cellules B mémoires infectées de façon latente à différents stimuli comme le Plasmodium falciparum, le latex d'Euphorbia tirucalli ou l'aflatoxine B1 favorise la réactivation du virus EBV qui induit une relocalisation de MYC à proximité d'IGH. Cette cellule réactivée est recrutée dans le CG où est surexprimée l'AID sous l'action entre autres du Plasmodium falciparum ou de certaines protéines virales. Dans le CG, AID introduit des cassures doubles brins sur IGH au cours des processus d'hypermutation somatique et de commutation isotopique ; une potentielle réexpression des RAG est également suggérée. i) soit la cellule se différencie en plasmocyte et active le cycle lytique productif ; ii) soit le cycle lytique est abortif et normalement, la cellule rejoint le pool des cellules B mémoires. Cependant, dans certains cas, la proximité MYC-IGH induite par la réactivation du virus augmente la probabilité de cassures doubles brins simultanées sur MYC et IGH, et donc de translocation entre les deux loci. La surexpression de MYC découlant de la translocation maintient la cellule en prolifération et des mutations additionnelles, des modifications épigénétiques associées à l'expression de la protéine EBNA1 permettent une résistance à l'apoptose normalement induite par une surexpression de MYC et la persistance du clone tumoral. Plasmodium falciparum et Euphorbia tirucalli interfèrent également avec la réponse immunitaire T cytotoxique anti-EBV, favorisant l'expansion des cellules B infectées.

**Figure 3. modèles proposés de développement du lymphome de Burkitt endémique.**

### 3- Facteurs de risques :

#### a- Rôle du Plasmodium falciparum :

Une sensibilité accrue au développement de lymphome a été observée chez les souris exposées de façon chronique au Plasmodium, suggère une relation causale. [16] Sur le plan épidémiologique, une diminution de l'incidence du lymphome de Burkitt endémique a été notée parallèlement à l'application des mesures de lutte contre le paludisme [17] [18]

P. falciparum pourrait induire directement la translocation MYC-IGH en induisant une expression aberrante d'AID via une signalisation dépendante du TLR9, augmentant le risque de translocation en réactivant le virus EBV et en induisant une surexpression d'AID. (figure 3) [9]

#### b- Rôle du VIH :

DOLL a décrit pour la première fois dans les années 1982, un lymphome de Burkitt diagnostiqué chez un homme homosexuel parallèlement aux premières descriptions du syndrome de déficit immunitaire acquis (SIDA) [19]

Depuis, plusieurs observations rapportaient des constatations de lymphomes vraisemblablement Burkitt chez des homosexuels puis chez des personnes VIH positif. Lien qui a été actuellement mis en évidence.

Le VIH n'a pas de rôle direct dans la transformation lymphomateuse. Bien qu'il soit capable in vitro de transformer des lymphocytes B, son génome n'a jamais été mis en évidence au sein des cellules tumorales.

Le rôle d'autres facteurs de risque a été rapporté, tels que la plante *Euphorbia tirucalli* (répandue en Afrique et utilisée à des fins médicinales ou comme jouet, contient des substances qui potentialisent le pouvoir transformant de l'EBV, et induisent des réarrangements chromosomique impliquant le chromosome 8), [20] l'aflatoxine B1 ; qui est surtout connu par son association avec le cancer primitif du foie, il active le cycle lytique de l'EBV et augmente la charge virale, en altérant l'expression des gènes cellulaires et activant des voies de signalisation comme PI3K.

l'exposition aux pesticides et à d'autres infections telles que la schistosomiase.  
[21] [22]

#### **4- Conditions environnementaux :**

La prévalence du lymphome de Burkitt est influencée par l'altitude et la température, On le retrouve plus souvent dans les régions côtières que dans les collines. [23]

Burkitt a entrepris une série de « safaris tumoraux » à travers une grande partie de l'Afrique centrale, orientale et occidentale, visitant de nombreux hôpitaux situés aux abords de cette zone. Il a constaté que « La tumeur dépend de l'altitude » [24]

Elle apparaissait uniquement chez les populations vivant à moins de 5000 pieds d'altitude et près de l'équateur. En s'éloignant de l'équateur, cette limite d'altitude diminuait parallèlement à l'incidence du lymphome de Burkitt (BL). En cartographiant l'occurrence du BL le long de la ceinture du lymphome, il a été déterminé que l'altitude était un indicateur indirect de la température minimale. Ainsi, ce lymphome n'était présent que dans des régions où la température minimale pendant la saison la plus

froide de l'année était supérieure à 60 °F (15,55 °C). Cette hypothèse était corroborée par le fait que la seule zone d'Afrique répondant à ces critères de température correspondait à une ceinture traversant l'Afrique centrale. [25]

Cette zone correspond également à la zone d'endémie du palustre.



**Figure 4 . La distribution des cas formait une ceinture à travers l'Afrique tropicale, avec une extension le long de la côte Est, connue sous le nom de « ceinture du lymphome ».**

Les conditions climatiques au Maroc ne correspondent pas à ces critères. Le Maroc possède un climat varié, avec des températures minimales hivernales souvent inférieures au seuil requis, notamment dans les régions montagneuses.

### **III- Tableaux cliniques:**

l'incidence élevée en Afrique a conduit à qualifier la variété africaine de Lymphome de Burkitt "endémique". Les tumeurs survenant ailleurs ont été qualifiées de "sporadiques". En 1984, l'observation que l'infection par le VIH prédispose au lymphome de Burkitt a conduit à reconnaître une troisième variété de cette maladie, liée à l'immunodéficience. [26]

## **1 – Forme endémique :**

C'est classiquement une tumeur des maxillaires atteignant les jeunes enfants africains, associée ou non à une atteinte abdominale (60% des cas). Les atteintes neuroméningées sont fréquentes (environ 30% des cas ). La fréquence de l'atteinte médullaire est faible (environ 10 %).

La forme endémique est associée à l'EBV dans 95% des cas et se trouve dans les régions d'Afrique équatoriale et de Papouasie–Nouvelle–Guinée avec un taux d'incidence qui varie de 5 à 10 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans .

Il s'agit de la tumeur infantile la plus fréquente en Afrique avec 15 000 à 25 000 nouveaux cas par an selon un travail du GFAOP en 2007 [27] .

## **2 – Forme sporadique :**

Cette forme est plus courante en Amérique du Nord et en Europe, et un peu partout dans le monde.

La manifestation clinique la plus fréquente est abdominale, suivie des localisations ORL (nasale, oropharynx, amygdales). Dans une étude menée au SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech, 60% des patients ont présenté une atteinte abdominale, dont un tiers des cas a été révélé par une IIA [28] avec une tumeur cliniquement palpable dans la fosse iliaque droite (jonction iléocæcale), pouvant se compliquer d'occlusion, et beaucoup plus rarement d'hémorragie ou de perforation.

Le tableau clinique peut parfois simuler une urgence chirurgicale nécessitant une intervention, et ce n'est que ultérieurement à travers l'histologie que le

diagnostic est établi. On cite, par exemple, le cas d'une appendicite, l'aspect peropératoire épaissi de l'appendice était évocateur d'un processus suspect. [67]

L'atteinte du système nerveux central survient dans 20 % des cas et la moelle osseuse dans 30 % des cas. L'EBV est associée à 10 à 30 % des cas. [29]

**Tableau 1. présentation clinique selon deux séries correspondant à des formes endémiques (Uganda Cancer Institut) et sporadiques de lymphomes de Burkitt (États-Unis, National Cancer Institute). [30]**

Site	Ouganda (224 patients) (%)	États-Unis (135 patients) (%)
Mâchoire	58	14
Abdomen/pelvis	58	80
SNC	19	11
Paravertébral	17	2
Orbite	11	5
Thyroïde	8	0
Médullaire	7	21
Glandes salivaires	5	0
Ganglions périphériques	4	42
Épanchement pleural	3	26
Peau/parties molles	3	5
Testicules	2	6
Seins	2	4
Ganglions médiastinaux	1	12
Sinus	<1	3
Pharynx	0	10

SNC : système nerveux central.

### **3-Forme liée à une immunodéficience :**

Les individus VIH-positifs ont 57 fois plus de risque de développer un Lymphome de Burkitt que les individus VIH-négatifs. [31]

Les receveurs de greffes d'organes ont un risque 30 à 60 fois plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien. Le lymphome de Burkitt post-transplantation d'organe solide (PSOT-BL) est une forme tardive de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation monomorphe (M-PTLD) caractérisée par une présentation clinique agressive, se manifestant dans des sites extra ganglionnaires, le système nerveux central étant fréquemment touché.

Dans 70 % des cas de lymphome de Burkitt post-transplantation, des gènes ou des produits géniques liés au virus Epstein-Barr (EBV) sont détectables dans les cellules tumorales. [32]

Cette variante peut tout de même toucher les personnes sous immunosuppresseur. Nous citons 3 cas rapportés dans la littérature de lymphome de Burkitt au cours du lupus érythémateux disséminé. Le traitement par immunosuppresseur au long cours peut augmenter le risque de survenue, un lien physiopathologique semble possible : le déficit d'apoptose et le défaut de surveillance immune favorisent la transformation des clones B auto réactifs. L'infection persistante par l'EBV est également incriminée.

Un taux sérique élevé du BAFF (B cell activating factor) au cours des connectivites, appartenant à la famille du TNF, joue un rôle dans la maturation et la survie des LB et pourrait intervenir dans la survie des cellules B lymphomateuses. [33]

## **IV-Anatomopathologie: confirmation diagnostique**

### **1-Caractéristiques morphologiques :**

L'examen anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic par la mise en évidence d'un fond uniforme de lymphocytes, parsemé d'histiocytes engagés dans la phagocytose de débris nucléaires. Des figures mitotiques sont présentes dans l'arrière-plan de lymphocytes.

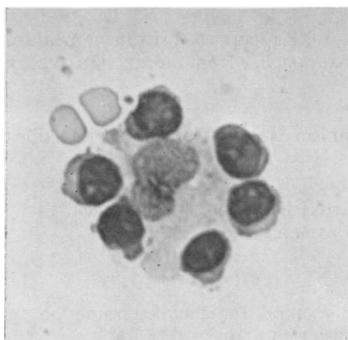
Les cellules sont de taille moyenne, avec un noyau présentant une chromatine hétérogène et des nucléoles multiples, et un cytoplasme basophile contenant des vacuoles.

La phagocytose par les histiocytes n'est pas exclusive au lymphome de Burkitt et a été observée dans d'autres lymphomes, et dans les ganglions lymphatiques présentant une hyperplasie réactive. Gough (1967) a décrit des cas similaires de lymphomes en Grande-Bretagne présentant le motif « ciel étoilé ».

La première utilisation enregistrée de ce terme remonte à 1957, dans un article publié dans les annales du 23ème séminaire de l'American Society of Clinical Pathologists par Edward Gall. Contrairement à certaines affirmations, ce terme n'a aucun lien avec le célèbre tableau « La Nuit étoilée » de Van Gogh, créé en 1889 [5]

Étant donné la ressemblance entre la disposition des cellules tumorales dans le lymphome de Burkitt et l'apparence des rosettes de cellules lymphoïdes et de macrophages observées dans les cultures cellulaires de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (Bartfeld et Juliar, 1964), de lupus érythémateux disséminé (Marmont et Damasio, 1965), et dans un frottis de moelle osseuse d'un patient atteint

de purpura thrombopénique idiopathique (Naiman et Oski, 1965), ainsi que dans d'autres situations, Gough suggère que le motif ciel étoilé semble apparaître en réponse à un stimulus antigénique, indiquant un phénomène immunologique potentiel. [5]



**Figure 5. Rosette de macrophages et de lymphocytes provenant d'une culture non stimulée de leucocytes humains normaux. (Rosettes : gros macrophage central entouré d'un anneau de lymphocytes)**



**Figure 6. la nuit étoilée (1889)**

## **2-Caractéristiques Immunophénotypiques:**

Les cellules du lymphome de Burkitt sont des cellules B matures qui expriment les marqueurs : CD19, CD20, CD22, CD79a et une forte IgM membranaire avec restriction de chaîne légère. Elles présentent une similitude immunologique avec les cellules du centre germinatif, étant positives pour Bcl-6, CD10, et CD38, et négatives pour Mum-1, CD44, CD5, Tdt, CD138 et Bcl-2. Cependant, ces marqueurs ne sont

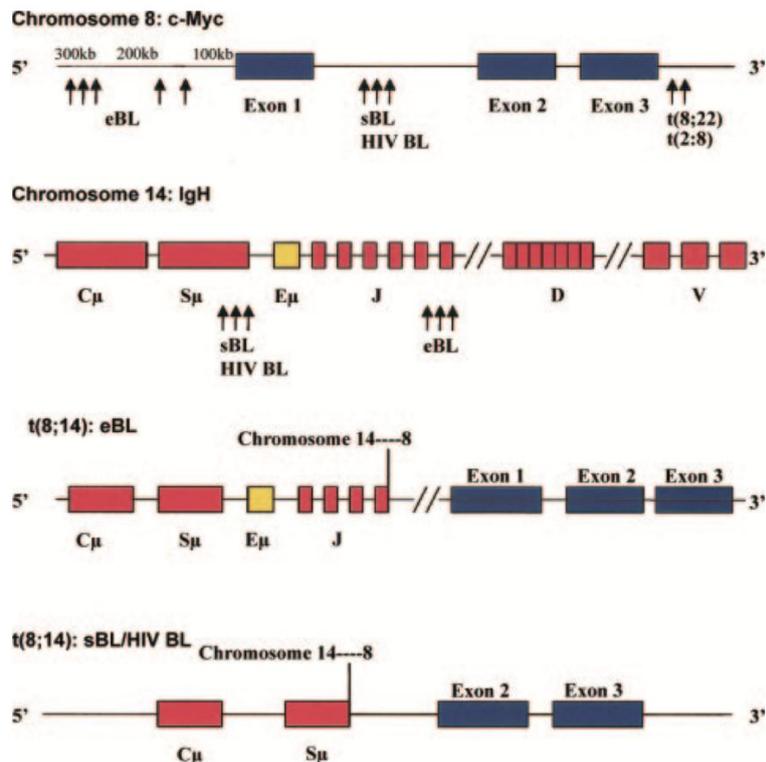
pas spécifiques au lymphome de Burkitt, car certains lymphomes diffus à grandes cellules B présentent également cette signature immunologique.

L'utilisation du Ki-67, un marqueur spécifique du cycle cellulaire, montre généralement que > 95 % des cellules sont en cycle, ce qui reflète le taux de prolifération extrêmement rapide de ce type de tumeur.

### **3- Caractéristiques cytogénétiques :**

La translocation du gène MYC constitue l'événement principal dans la pathogenèse du BL. Dans d'autres lymphomes, y compris le LDGCB, lorsque des translocations de MYC se produisent, elles sont généralement secondaires et peuvent faire partie d'un caryotype complexe. La documentation de la translocation MYC est fortement souhaitable mais non essentielle pour le diagnostic. [34]

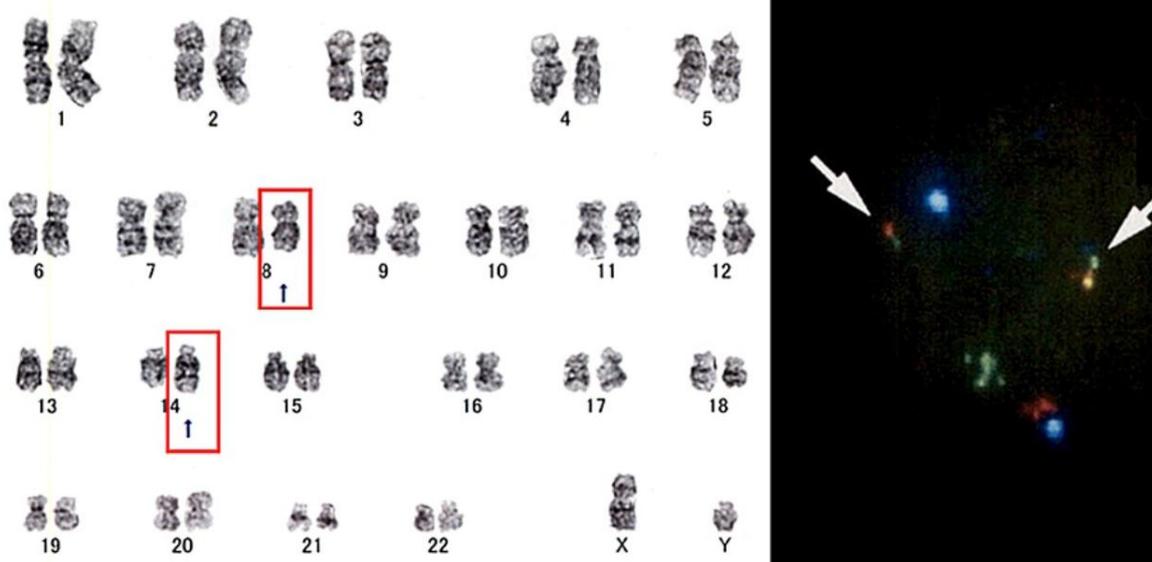
L'anomalie concerne le chromosome 8. Le locus 8q24, qui contient le gène MYC, est impliqué dans une translocation avec le chromosome 14 dans 80% des cas, le chromosome 22 dans 10 à 20 % des cas et le chromosome 2 dans 2 à 5 % des cas. Cette translocation a pour conséquence de localiser le gène MYC à proximité relative (200-700kb) du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines en 14q32 ou plus rarement celui des chaînes légères kappa (2p12) ou lambda (22p11), ce qui conduit à une surexpression constitutive de MYC.



**Figure 7. Mise en évidence de la translocation t(8;14) (q24;32). Les points de cassure sur les chromosomes 8 et 14 sont différents, selon qu'il s'agit de lymphome de Burkitt sporadique ou endémique. [33]**

L'hybridation in situ fluorescente (FISH) à l'aide d'une sonde de séparation MYC qui utilise deux couleurs fluorescentes différentes qui s'hybrident aux deux extrémités du gène est une technique ciblée, désormais utilisable sur des coupes histologiques et généralisant l'apport diagnostique du remaniement de MYC, en revanche, les anomalies additionnelles sont moins accessibles à cette technique.

Les moyens d'étude de l'oncogénèse ont considérablement évolués ces deux dernières décennies. Le passage du caryotype au séquençage du génome entier (GWS) dans le lymphome de Burkitt a permis une analyse détaillée et une compréhension plus approfondie des anomalies génétiques de cette maladie. [35]



**Figure 8 .Analyse caryotypique (à gauche) et FISH IGH-MYC (à droite)**

**L'analyse caryotypique démontre la translocation t(8;14)(q24;q32), indiquée par des encadrés rouges. La FISH IGH-MYC (signaux IGH en vert et signaux MYC en rouge) illustre des signaux de fusion IGH-MYC (flèches) dans 14 % des cellules évaluées. [36].**

## **V- Bilan d'extension :**

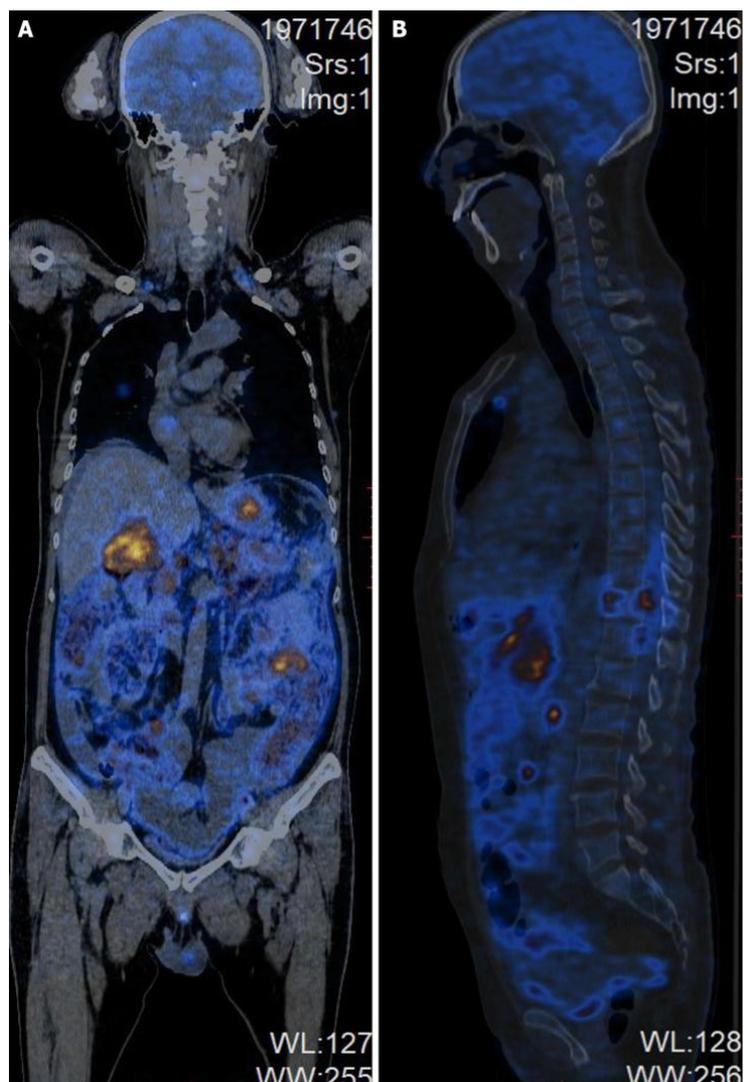
L'examen clinique cherche à préciser les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADP, du foie et de la rate, un examen des paires crâniennes plus précisément une paralysie faciale périphérique.

La gravité de la maladie est liée à son extension, qu'elle soit neuroméningée ou médullaire. Ces extensions sont systématiquement recherchées par une ponction lombaire et une biopsie ostéomédullaire.

Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvienne intervient à toutes les étapes de la prise en charge, du diagnostic au suivi en passant par le bilan d'extension.

Bien que l'essor de l'imagerie métabolique pourrait laisser croire que le scanner est désormais délaissé, ils sont en réalité complémentaires.

Le lymphome de Burkitt a une avidité forte pour le 18-FDG (fluorodésoxyglucose).



**Figure 9. Pet scan objectivant des foyers hypermétaboliques pathologiques au niveau de l'estomac, pancréas, vésicule biliaire, fosse sus-claviculaire bilatérale, médiastin antérieur, ganglions lymphatiques axillaires et rétropéritonéaux, os (A: image coronale ; B: image sagittale).**

-L'Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est un examen complémentaire performant dans l'étude de l'extension médullaire, avec des résultats concordants avec ceux du PET-scanner. L'application de l'IRM corps entier avec séquences de diffusion en routine clinique n'est pas encore envisageable comme alternative à la TEP-FDG, qui reste l'examen de référence. [37]

- La scintigraphie osseuse :

Elle permet de faire une cartographie des localisations osseuses, cliniquement asymptomatiques et radiologiquement muettes. Dans les LNH, elle n'est demandée qu'en cas de signes d'appel. Son rôle est de plus en plus restreint. [38]

## **VI-Classification et groupes thérapeutiques** :

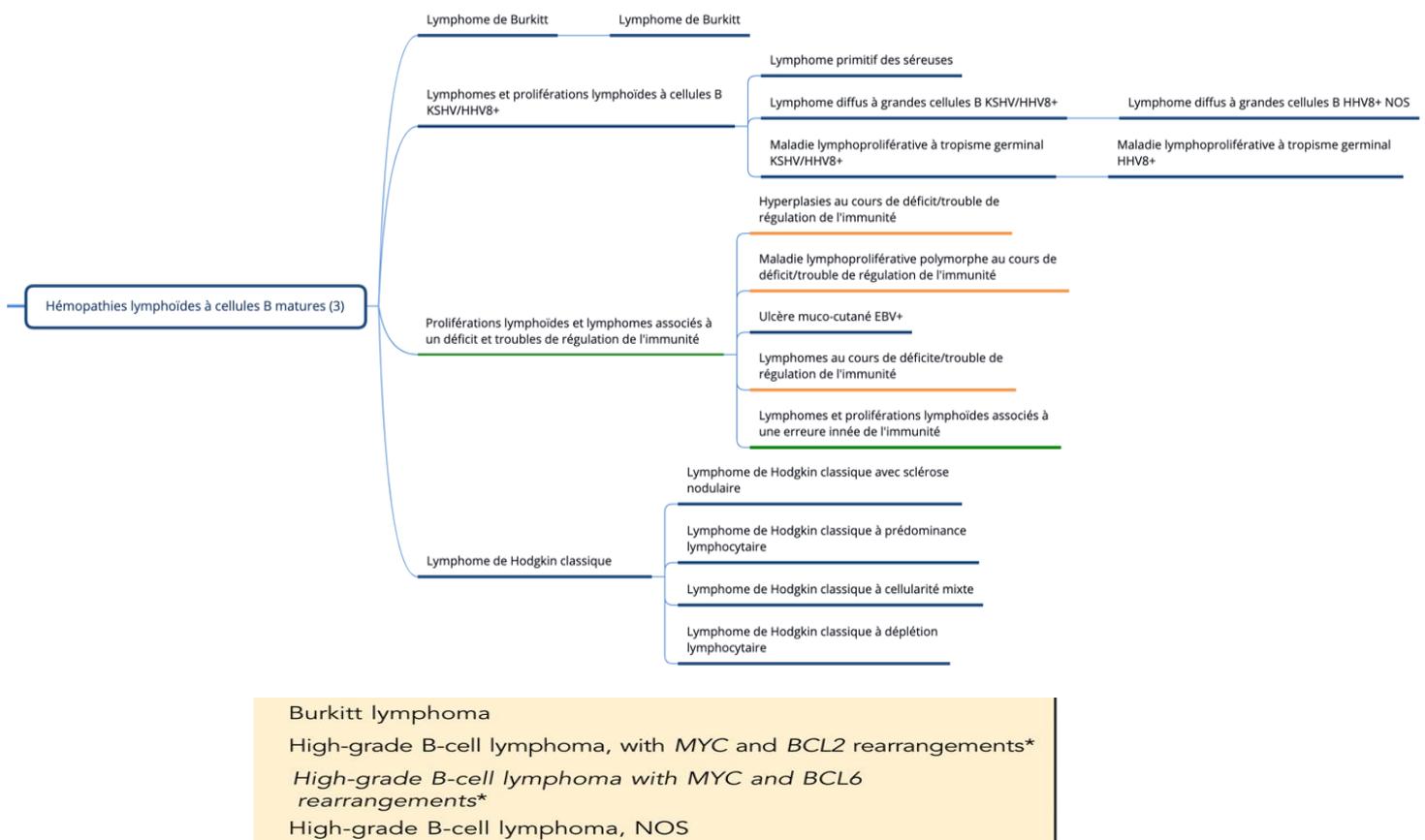
### **1-Classification** :

Le lymphome de Burkitt est une entité pathologique distincte selon la nouvelle classification OMS des hémopathies lymphoïdes publiée en 2022, qui constitue une actualisation de la classification OMS de 2016.

Cette classification apporte des modifications relativement mineures dont l'impact sur la prise en charge des patients atteints de lymphome est assez limité.

Elle souligne que les lymphomes B de haut grade «double hit» avec réarrangements MYC et BCL2, quel que soit leur aspect morphologique, proche d'un lymphome à grandes cellules ou d'un lymphome de Burkitt, doivent être considérés comme une entité biologiquement et cliniquement à part, imposant donc la recherche systématique d'un réarrangement de *MYC* par FISH. [39]

La classification ICC reconnaît provisoirement les lymphomes B de haut grade associés à des réarrangements de MYC et BCL6, en raison de leur pronostic défavorable qui nécessite des études supplémentaires pour confirmation. Cependant, toutes les classifications soulignent la faible reproductibilité du groupe des lymphomes B de haut grade « NOS », un diagnostic à considérer uniquement dans les rares cas présentant une morphologie blastoïde incontestable. [40]



**Figure 10. Classification OMS 2022 des hémopathies lymphoïdes.**

le terme Burkitt-like a été remplacé par lymphome à cellules B de haut grade avec aberration 11q, cette entité est toujours considérée comme provisoire. Des

études moléculaires indiquent qu'il est plus proche du lymphome diffus à grandes cellules B que du lymphome de Burkitt. [41]

*Large B-cell lymphoma with 11q aberration* This term replaces Burkitt-like lymphoma with 11q aberration, and the entity is still considered provisional. Molecular studies indicate that it is closer to diffuse large B-cell lymphoma than to Burkitt lymphoma.

## **2-Groupes thérapeutiques :**

Les groupes reçoivent des thérapeutiques d'intensité croissante adaptés à la cinétique tumorale.

Les différents groupes se réfèrent à la classification de Murphy, qui semble plus adaptée que celle d'Ann Arbor pour les lymphomes de type Burkitt, au cours desquels les localisations extra ganglionnaires sont très fréquentes et ne sont pas toujours associées à une localisation ganglionnaire. Dans ces cas, la distinction entre les stades IE ou IIE et IV d'Ann Arbor est imprécise. (Ces deux classifications figurent en annexes)

**Tableau 2. Définition des groupes.**

Groupe A	Stade I réséqués et stades II abdominaux
Groupe B	Stade I et II non réséqués, stades III et stades IV (MO < 25% et SNC négatif)
Groupe C	Stade IV avec MO $\geq$ 25% et/ou SNC positif.

Dans l'étude LMBA02, Les patients ont été répartis en deux groupes principaux:

Groupe B : LB sans atteinte neuro-méningée ni médullaire incluant les stades 1, 2 et 3 de Murphy.

Groupe C : LB avec envahissement médullaire et/ou atteinte neuro-méningée (définie par la présence de blastes dans le LCR, par la paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens (y compris une houppette du menton), la paraplégie, ou d'une épidurite tumorale). [7]

## **VII- Prise en charge :**

### **1- Gestion du syndrome de lyse tumorale :**

De nombreuses études ont démontré que la leucémie/lymphome de Burkitt et les leucémies aiguës particulièrement les LAL sont les causes les plus fréquentes du SLT, il est moins rencontré dans les leucémies chroniques, les lymphomes hodgkiniens et les tumeurs solides. [42]

Il est dû au relargage rapide et massif du contenu intra cellulaire des cellules tumorales, c'est-à-dire de potassium, de phosphore, d'acides nucléiques et de cytokines (figure 11) et doit être considéré comme une urgence médicale étant donné le risque de complications mortelles, notamment une insuffisance rénale, des arythmies cardiaques et des convulsions. Il peut également être induit après initiation du traitement.

Le SLT biologique est défini par la présence de 2 critères biologiques ou plus parmi les suivants (Dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant l'initiation de la chimiothérapie) (Définition de Cairo et Bishop)

- Uricémie >8 mg/dl (475,8 µmol/L)
- Phosphorémie >4,5 mg/dl (1,5 mmol/L)
- Calcémie corrigée < 7 mg/dl (1,75 mmol/L)

- Kaliémie > 6 mmol/L
- Insuffisance rénale définie comme : Créatininémie > 1,5×N et/ou Diurèse < 0,5 ml/kg/h sur 6h.

- Hyperkaliémie :

En raison de la localisation intracellulaire du potassium, l'hyperkaliémie peut être menaçante, avec un risque de troubles du rythme cardiaque nécessitant un monitoring cardiaque. Ainsi, tout apport de potassium, même en cas d'hypokaliémie préalable à l'administration de chimiothérapie, doit être proscrit.

- Équilibre phosphocalcique :

L'hyperphosphatémie peut être majeure, et toute alcalinisation sera alors évitée. L'hypocalcémie asymptomatique doit être respectée : l'apport en calcium peut entraîner la précipitation tissulaire de cristaux de phosphate de calcium. En cas d'hypocalcémie symptomatique, les recommandations anglaises proposent l'administration de gluconate de calcium avec une surveillance biologique étroite.

[43]

- Hyperuricémie :

Allopurinol (Zyloric®)

Il empêche la formation de l'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase, enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique à partir de la xanthine. Cette molécule n'a pas d'effet uricolytique, ce qui explique l'efficacité retardée de 48-72 heures et le risque de néphropathie xanthique. La dose recommandée pour la prévention est de 200 à 400 mg/m<sup>2</sup>/j avec une dose maximale de 800 mg/j, à débiter

48 heures avant le début de la chimiothérapie et à poursuivre pendant sept jours. En pratique, on utilise une dose unique journalière de 300 mg. Cette posologie nécessite d'être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Pas de place dans le traitement du SLT avéré, il fait partie de la stratégie préventive seulement.

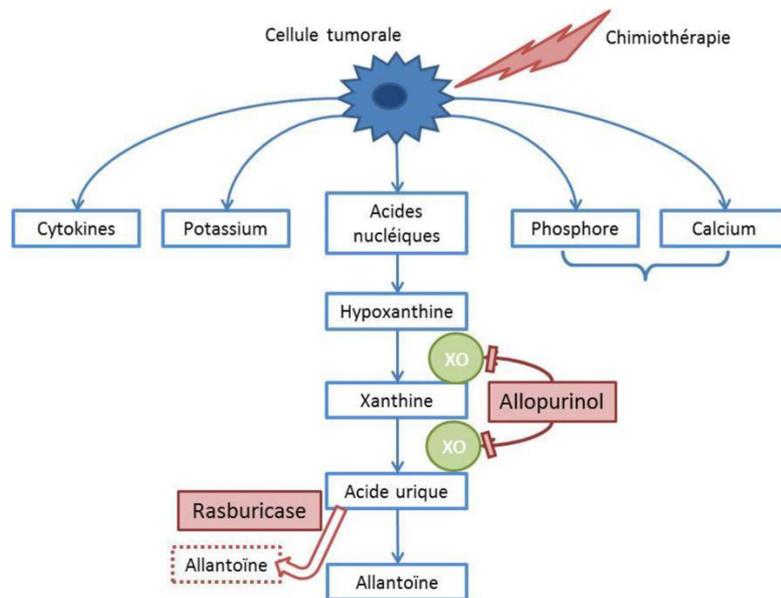
### Rasburicase (Fasturtec®)

La rasburicase est un puissant uricolytique, qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein, dans les urines quel que soit le pH urinaire. Il s'agit d'une molécule clé de l'arsenal thérapeutique, puisque contrairement à l'allopurinol, elle permet une réduction des taux et des dépôts d'acide urique plus significativement et plus rapidement. ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit en G6PD, en raison du risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie.

La posologie recommandée est 0,2 mg/kg/j à perfuser en 30 minutes, puis adaptée à la réponse clinique et biologique. La première dose doit être administrée 4h avant le commencement de la chimiothérapie, puis renouvelée en cas de besoin après 6 à 8 heures, Peu de données dans la littérature sur la durée du traitement.

#### - Épuration extra-rénale :

L'utilisation en pratique courante de la rasburicase a permis de diminuer le recours à l'hémodialyse [43] C'est le traitement de choix en cas de SLT incontrôlé ou d'IRA avec surcharge hydrosodée.



**Figure 11. Action des différents uricolytiques.**

**Tableau 3. facteurs de risque de syndrome de lyse tumorale.**

Facteurs de risque		Pièges à éviter
<b>Liés à la tumeur et son potentiel lytique</b>	Masse tumorale importante Hyperleucocytose Croissance tumorale rapide Taux de LDH élevé	Compression des voies urinaires
<b>Liés au patient</b>	Hyperuricémie Néphropathie antérieure Insuffisance rénale préexistante Déshydratation Diurèse acide	
<b>Liés au traitement</b>	Exposition à des produits néphrotoxiques	Utilisation d'iode, AINS, antibiotiques néphrotoxiques Apports de potassium ou de phosphore Apports de calcium

## 2-Chimiothérapie :

Une chimiothérapie combinée, de courte durée, consistant en une thérapie intensive utilisant plusieurs agents actifs, notamment le cyclophosphamide, la vincristine, le méthotrexate, la doxorubicine et la cytarabine, associée à une

prophylaxie adéquate du SNC, peut être curative même dans le cadre d'une maladie à un stade avancé.

### **3-Radiothérapie :**

L'association radiothérapie-chimiothérapie a prouvé son efficacité uniquement dans des cas spécifiques, le protocole de radiothérapie appliqué était à la fois à visée antitumorale et décompressive (lymphome de Burkitt vertébral avec extension épidurale et compression médullaire étagée) [44]. En effet, sa place reste débattue dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) agressifs.

### **4-Chirurgie :**

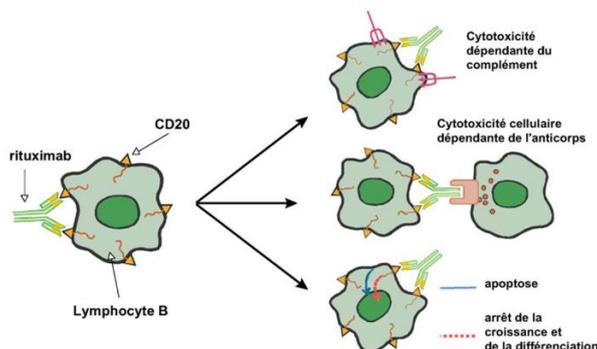
En dehors des situations d'urgence (laminectomie décompressive, occlusion intestinale, ...) ou dans le but d'obtenir un prélèvement biopsique, la chirurgie n'a aucune place dans le traitement curatif.

Place de la chirurgie en cas de masse résiduelle après CYM1 dans le groupe B et CYVE 1 dans le groupe C : l'exérèse (complète si possible) permet de savoir si le résidu est nécrosé ou actif histologiquement, ce qui peut modifier la démarche thérapeutique. [7]

### **5-Thérapie ciblée : Immunothérapie**

Rituximab (Mabthera®) est un anti CD20, marqueur spécifique des lymphocytes B. Il agit par trois mécanismes principales: induction de l'apoptose, lyse par le complément, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Indiqué pour la première fois dans le traitement des lymphomes folliculaires en rechute comme traitement isolé [45] Par la suite il a été intégré dans les schémas thérapeutiques,

améliorant les résultats en allongeant la survie et en diminuant le taux de récurrence [46].



**Figure 12. mécanismes d'action du Rituximab.**

## **6-Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

La greffe de cellules souches autologues peut représenter une stratégie alternative dans le cadre du sauvetage, le statut de la maladie au moment de la transplantation (première RC et chimiosensibilité) a un effet significatif sur la survie globale. [47]

En Italie, une série de patients a été traitée avec succès par un protocole de première ligne intégrant une greffe de cellules souches autologues, avec un taux de survie globale à 10 ans de 83,7 % et une survie sans progression de 76,0 %. Ces résultats confirment l'efficacité et la sécurité de cette approche chez les patients adultes. [48]

Cependant, le recours à la transplantation autologue reste controversé et est réservé aux patients jeunes porteurs d'une maladie de mauvais pronostic. Le LySA (Lymphoma Study Association) a récemment intégré la notion de réponse métabolique précoce pour sélectionner les patients éligibles pour une autogreffe. [49]

## **7-thérapie au CAR-T :**

Pour surmonter la résistance à la chimiothérapie, les inhibiteurs de voies ciblées et l'immunothérapie sont testés, et les patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire doivent être privilégiée dans les essais cliniques.

La signalisation BCR pathogène est une caractéristique universelle des lymphomes agressifs à cellules B, avec différents modes de signalisation BCR à travers les sous-types de lymphomes. Le lymphome de Burkitt se caractérise par signalisation BCR constitutive et indépendante de l'antigène via la voie PI3K pour activer AKT et mTOR. Cette voie oncogène peut être ciblée avec l'utilisation d'inhibiteurs du BCR-proximal tel que les kinases LYN et SYK, ainsi que PI3K $\delta$ , Atg et les inhibiteurs du complexe mTOR 1 (mTORC1). [50]

De plus, l'inhibition de l'enzyme métabolique la sérine hydroxyméthyltransférase 2 perturbe la signalisation du BCR par dégradation autophagique deTCF3 et est une cible thérapeutique rationnelle. [49]

Le nouveau des approches immunothérapeutiques telles que la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ayant surmonté la résistance à la chimiothérapie et ayant montré une efficacité préliminaire chez les enfants atteints d'un lymphome de Burkitt en rechute. Dans une série de cinq patients, tous ont eu au moins une réponse transitoire à Thérapie CAR-T, dont 3 avec une réponse complète. [51] D'autres cibles thérapeutiques rationnelles incluent les inhibiteurs et les dégradeurs de BCL6, qui peut être plus efficace dans les cas avec FBXO11 mutations. [52]

Enfin, la progression du cycle des cellules dépendantes de la cycline D3 dans le lymphome de Burkitt pourrait être bloqué avec l'utilisation d'inhibiteurs de CDK6 tel que palbociclib. [54]

Aucun de ces agents n'est actuellement approuvé pour une utilisation chez les patients atteints de la maladie de Burkitt et des essais cliniques seront nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique.

# MATERIEL ET METHODES

## **I- Conception de l'étude :**

Notre travail est une étude rétrospective, de type descriptif, réalisée à partir des dossiers médicaux informatisés (HOSIX) des patients pris en charge pour lymphome de Burkitt au service de Médecine Interne et d'Onco-hématologie du CHU HASSAN II de Fès.

Cette étude s'est portée sur une période de 8 ans, allant de Septembre 2016 au Juin 2024. Sur un total de 31 malades, nous avons recensé 19 malades, obéissant aux critères d'inclusion et d'exclusion . l'objectif étant d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique chez ces patients.

## **II- Population d'étude :**

### **1- Critères d'inclusion :**

- Diagnostics portés sur l'histologie et l'immunohistochimie (IHC).
- Toutes les localisations étaient incluses.
- Tous les stades étaient inclus.

### **2- Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de notre étude :

- Tous les Patients ayant abandonné la 1ere ligne de chimiothérapie, ceux perdus de vue avant la fin de traitement de 1ere lignée, ainsi que ceux sortis contre avis médical.
- les Patients ayant une sérologie HIV positive.

- Tous les patients avec un dossier médical incomplet.

### **III- Méthodes :**

Les paramètres recueillis ont été évalués à partir du :

- Registre des malades entrants.
- Système informatique HOSIX.

### **IV- Études statistiques :**

Les données ont été colligées sur le logiciel EXCEL. Nous avons précisé les résultats de notre prise en charge diagnostique et thérapeutique pour cette pathologie, que nous avons confrontés aux données de la littérature.

Une recherche bibliographique structurée a été réalisée pour chaque section de notre travail. Les recherches bibliographiques ont été réalisées par le moteur de recherche PUBMED. Aussi d'autres sources de document ont été consultées tels que l'EMC et SCIENCE DIRECT, les thèses et les ouvrages d'Onco-hématologie.

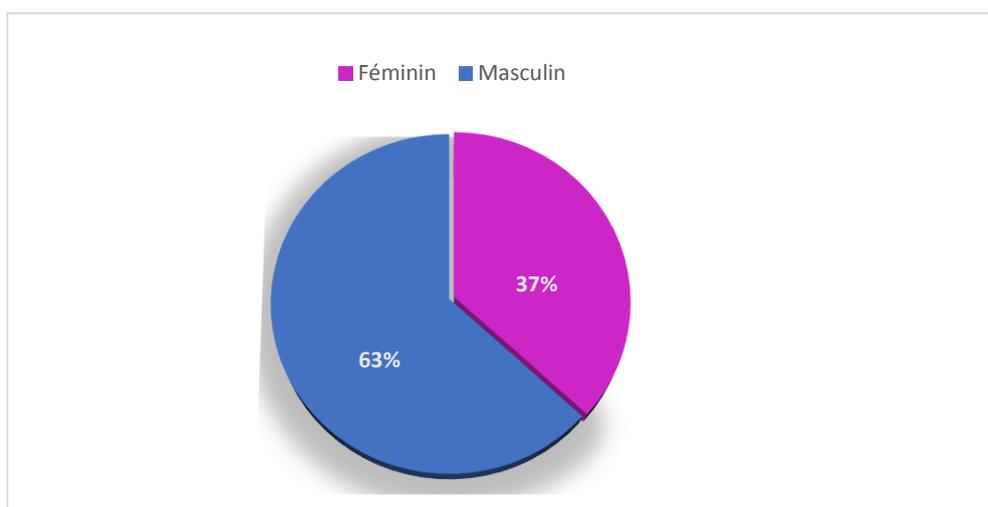
# RESULTATS

## I-Données épidémiologiques :

### 1-Sexe :

Dans notre série, On note une prédominance masculine avec 12 hommes soit 63% contre 7 femmes, soit 37%.

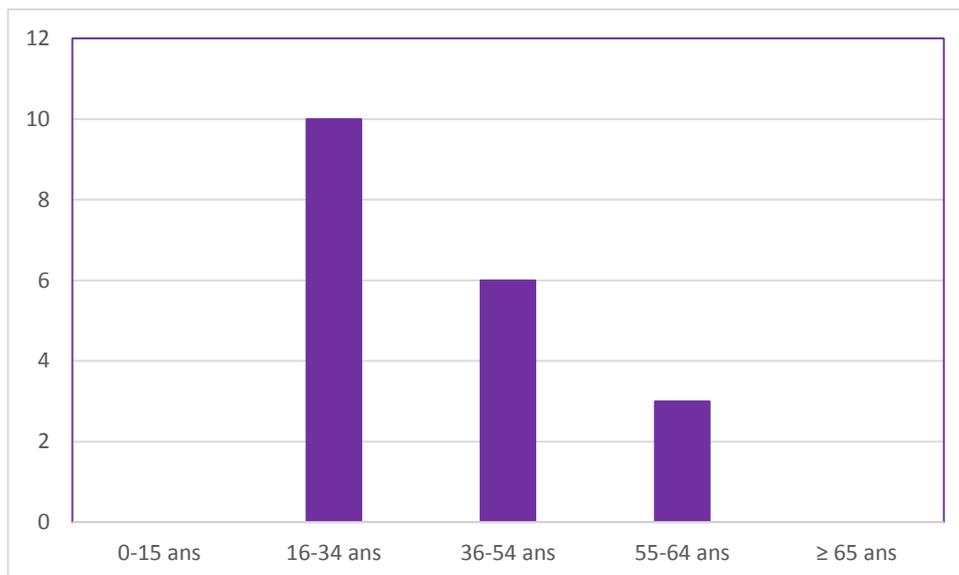
Le sexe ratio est de 1.7 (H/F)



**Figure.13 Répartition de nos malades en fonction du sexe.**

### 2-Age :

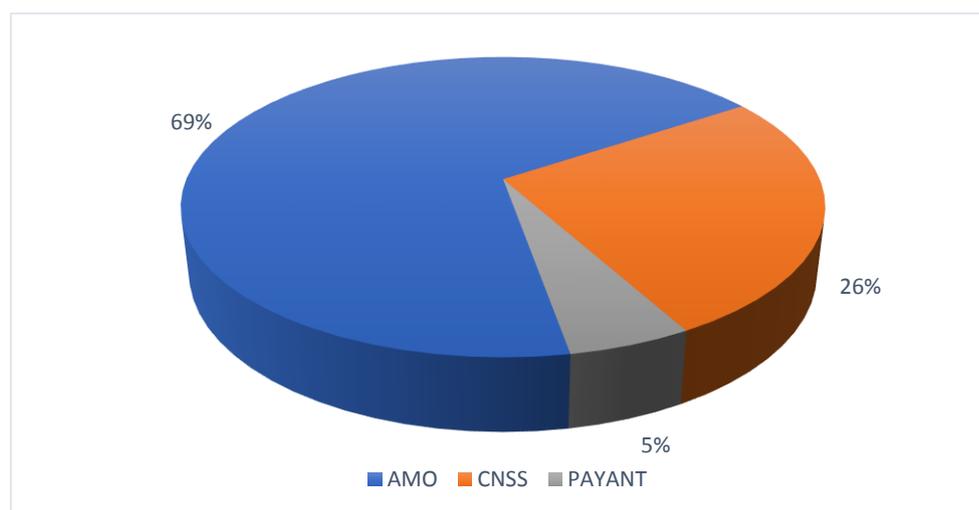
L'Age des patients au moment du diagnostic varie entre 16 et 64 ans avec une médiane de 34 ans tout sexe confondu et un écart type de +/- 15,87.



**Figure 14. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.**

### **3-Couverture sociale :**

Treize patients soit 69% bénéficiaient de l'AMO, et seulement un patient ne bénéficiait d'aucune couverture sociale.



**Figure 15. Répartition en fonction de l'assurance maladie.**

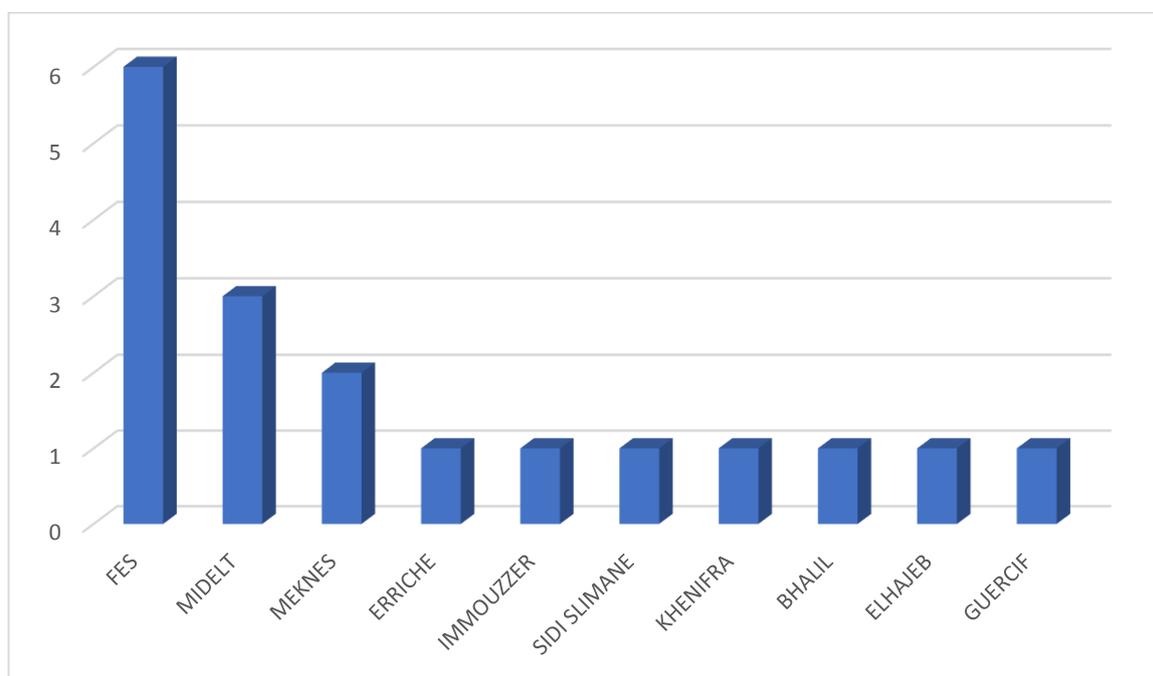
#### 4- Répartition géographique :

Nous nous sommes intéressés au lieu d'origine et de résidence des patients de notre série afin de déterminer leur profil démographique.

Nous avons recensé une majorité de 95% de cas originaires d'un milieu urbain (n=18) et 5% de seulement étaient originaires du milieu rural (n=1), Comme le résumant le tableau 1 et la figure 3.

**Tableau 4. Répartition géographique des patients.**

	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Origine géographique		
Rural	1	5%
Urbain	18	95%



**Figure 16 . Répartition géographique des patients.**

## **II- Données cliniques :**

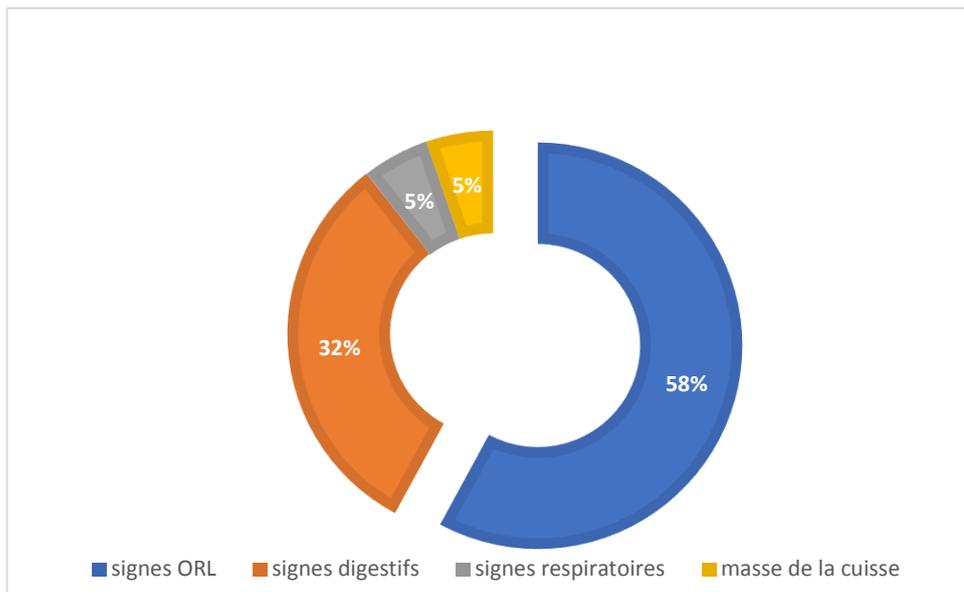
### **1-Antécédents :**

- √ Sur les 19 patients inclus, 14 n'ont pas d'antécédents pathologiques particuliers.
- √ Un patient est suivi pour psoriasis sous traitement.
- √ Un patient est suivi pour une pathologie rhumatismale sous anti-inflammatoires.
- √ Un patient a été traité pour tuberculose ganglionnaire 10 ans et déclaré guéri.
- √ Deux patients présentaient un antécédent chirurgical : l'un avait été opéré pour un lipome et l'autre avait subi une amygdalectomie.
- √ Par ailleurs, aucun terrain familial de néoplasie n'a été noté.

### **2-Délai de consultation :**

Le délai moyen de consultation est de 4,21 mois avec des extrêmes allant de 1 à 12 mois.

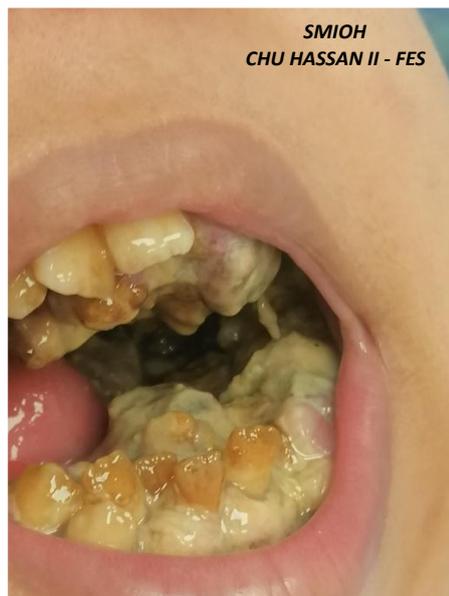
### **3-Motifs de consultation :**



**Figure 17 . Répartition selon les motifs de consultation.**

Les manifestations ORL constituent le motif de consultation le plus fréquent, il s'agit de :

- Masse latéro-cervicale chez 4 patients (soit 21 %) dont la taille dépasse 10 cm. Un de ces patients présentait une paralysie faciale périphérique due à la compression du nerf facial.
- Adénopathies périphériques cervicales chez 4 patients (soit 21 %)
- Hypertrophie gingivale : 2 cas
- Masse jugale : 1 cas



**Figure 18. Masse de la cavité buccale intéressant le plancher et le palais.  
(extension d'une masse oropharyngée).**

Concernant le motif de consultation digestif, il s'agissait de :

- Épigastralgies chez 3 cas (associé à un ictère chez 1 cas)
- Vomissements : 1 cas
- Douleurs abdominales : 1 cas
- Masse de la FID : 1 cas

Symptomatologie respiratoire chez un seul patient faite d'une dyspnée.

Un patient s'est présenté avec une masse de la cuisse.

#### **4- Examen physique :**

##### **a- État général :**

Performance status ou indice OMS: est un indicateur simple et rapide qui permet de juger le degré d'autonomie du patient. utilisé en particulier en cancérologie.

(annexe)

Dans notre étude, 58% étaient en bon état général avec un indice OMS entre 0 et 1 (tableau 2)

**Tableau 5. montrant la répartition des patients de notre série selon leur indice**

**OMS.**

Indice OMS	Nombre de patients
OMS = 0	10
OMS = 1	1
OMS = 2	2
OMS = 3	5
OMS = 4	1

Le tableau clinique a été accompagné d'un amaigrissement non chiffré avec asthénie et anorexie chez 9 patients soit 47,36%

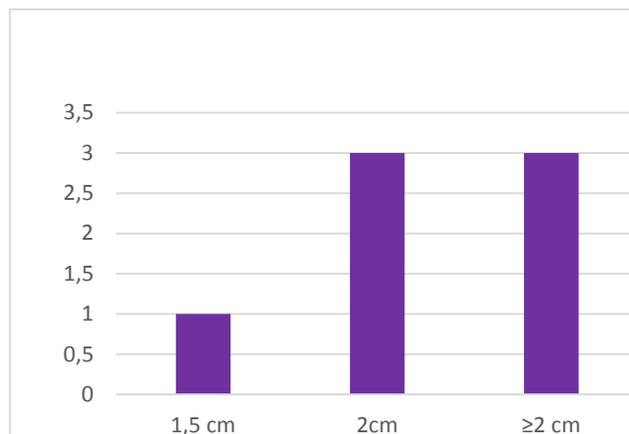
Fièvre : notée chez 3 patients (15,78%)

b- Syndrome tumoral :

Adénopathies périphériques :

Elles ont été présentes chez 7 patients (36,84%). Parmi ces patients, 2 présentaient une adénopathie unique (sans masse associée).

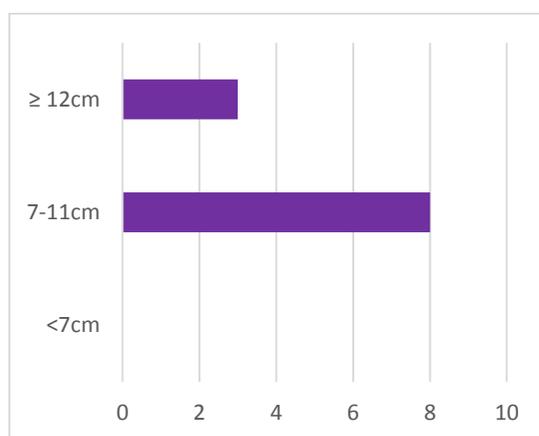
On note une prédominance de la localisation cervicale (5 cas) , suivie en fréquence par la localisation axillaire (1 cas), et inguinale (1 cas).



**Figure 19. Taille des adénopathies périphériques.**

Masse palpable :

- Retrouvée chez 11 patients soit 57% des cas.
- On s'est intéressé à la taille ganglionnaire ainsi que de la masse appréciée cliniquement afin de déterminer les formes associées à une forte masse tumorale.



**Figure 20. Taille de la masse (le plus grand diamètre).**

-On note pas d'hépatomégalie ni splénomégalie chez tous les malades.

c- Autres anomalies à l'examen clinique :

-Syndrome anémique : 2 patients

-Syndrome d'épanchement péritonéal (ascite) : 2 patients

-Syndrome d'épanchement pleural : 1 patient

-Paralysie faciale périphérique : 1 patient

-Sensibilité abdominale : 1 patient

### III- Données paracliniques :

#### 1- Confirmation diagnostique : Étude anatomopathologique

Site de biopsie :

Tableau 6. différents sites de biopsie et leurs accès.

Site de prélèvement	Nombre de cas	Accès
Biopsie ganglionnaire	12	Cervicotomie (chez 10 patients) Coelioscopie (chez 2 patients)
Biopsie de la muqueuse gastrique	3	FOGD
Biopsie de la masse endo buccale	2	Prélèvement endo buccal
Biopsie de la masse de la cuisse	1	Écho guidé
Biopsie de la masse médiastinale	1	Scanno guidé

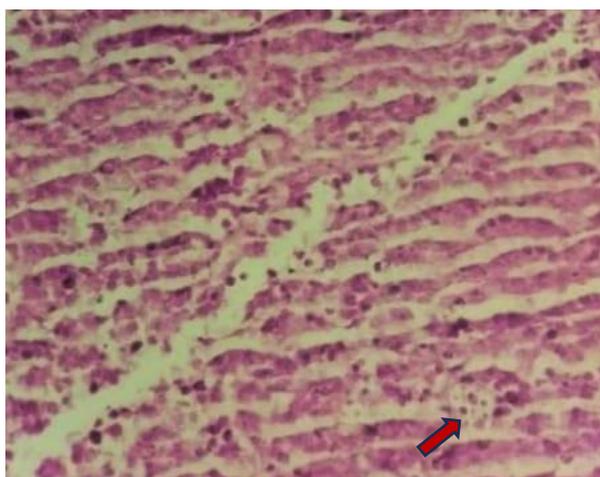
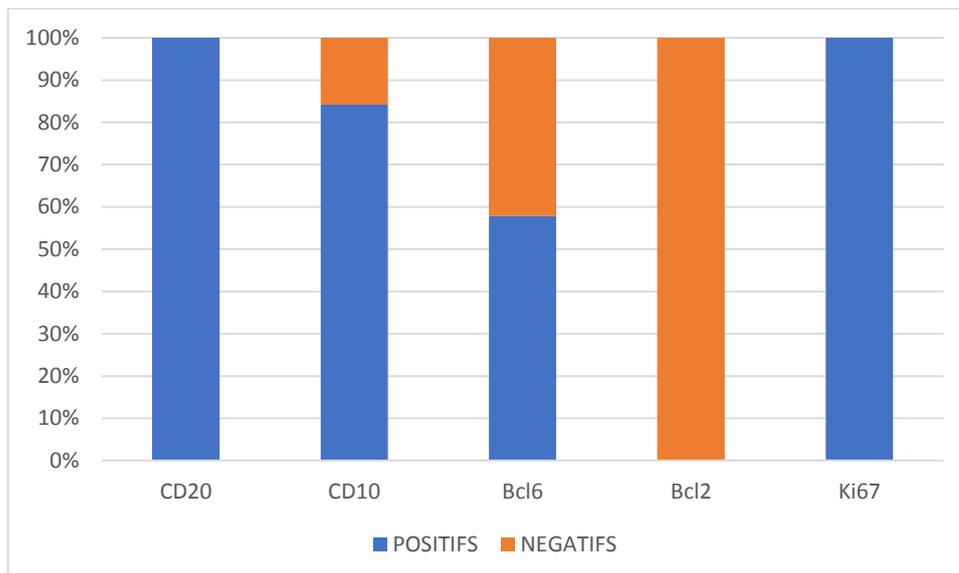


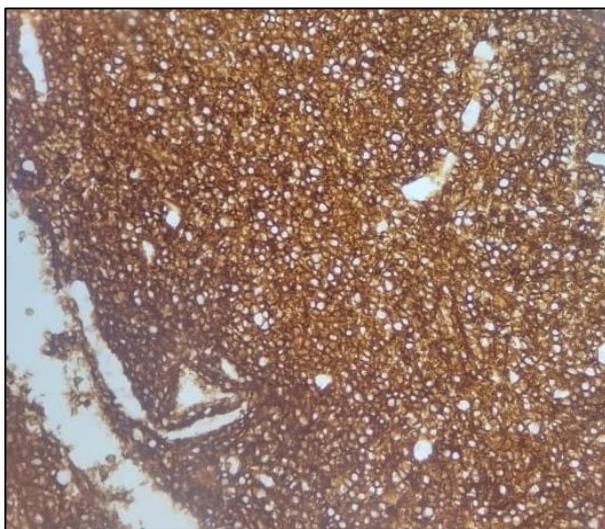
Figure 21 . biopsie ganglionnaire : prolifération lymphoïde à petites cellules montrant des macrophages contenant des corps apoptotiques donnant l'aspect « ciel étoilé » (flèche) (HESx400). [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].

Données immunohistochimiques :

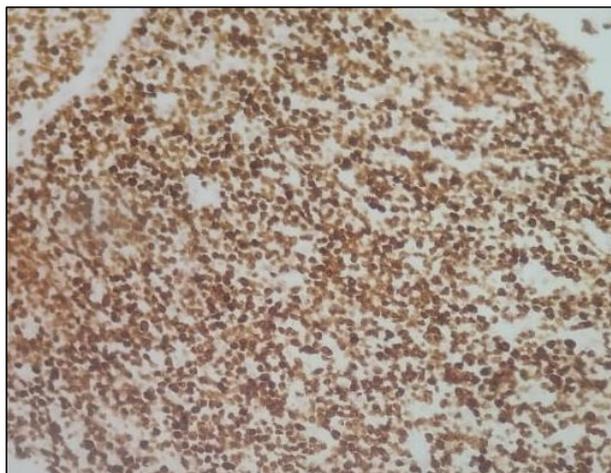
Le profil immunohistochimique de nos patients est décrit dans la figure suivante :



**Figure 22. Résultats des principaux marqueurs immunohistochimiques.**



**Figure 23. Le marquage par le CD20 montre un marquage membranaire intense et diffus des cellules tumorales (Gx200) [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].**



**Figure 24. l'index de prolifération évalué par le ki67 est estimé à 100% (Gx200)**  
**[Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].**

Aucun diagnostic n'a été établi par la cytologie.

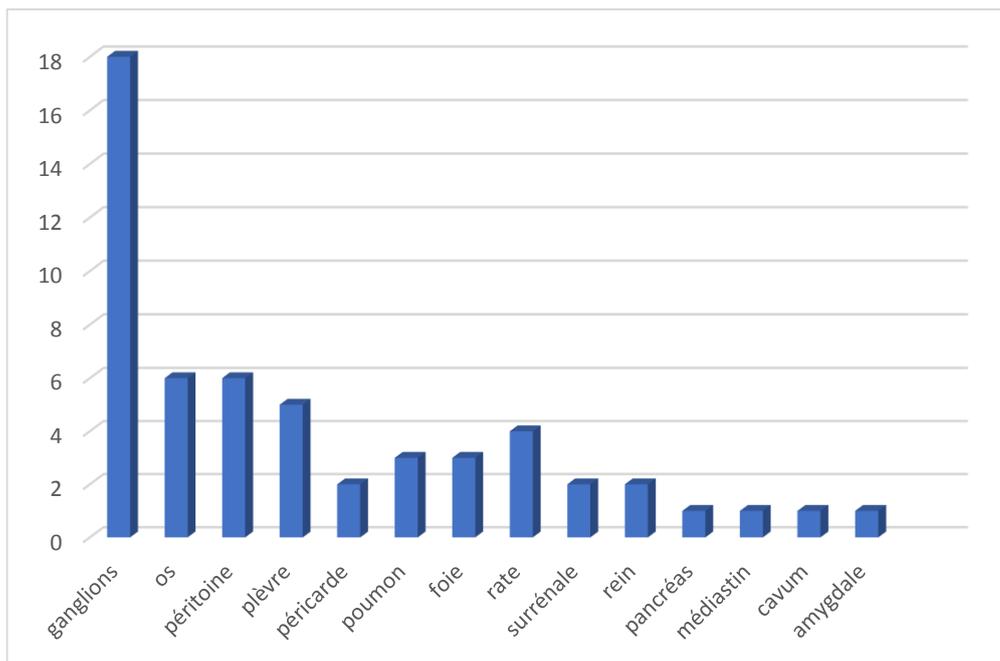
#### Cytogénétique :

Un patient avait bénéficié d'une étude cytogénétique par FISH réalisée à l'aide d'une sonde MYC, montrant un réarrangement de l'oncogène c-myc dans 100 % des noyaux analysés. Il a été observé un réarrangement de la bande 8q24. (Stade I ganglionnaire cervical, Groupe A)

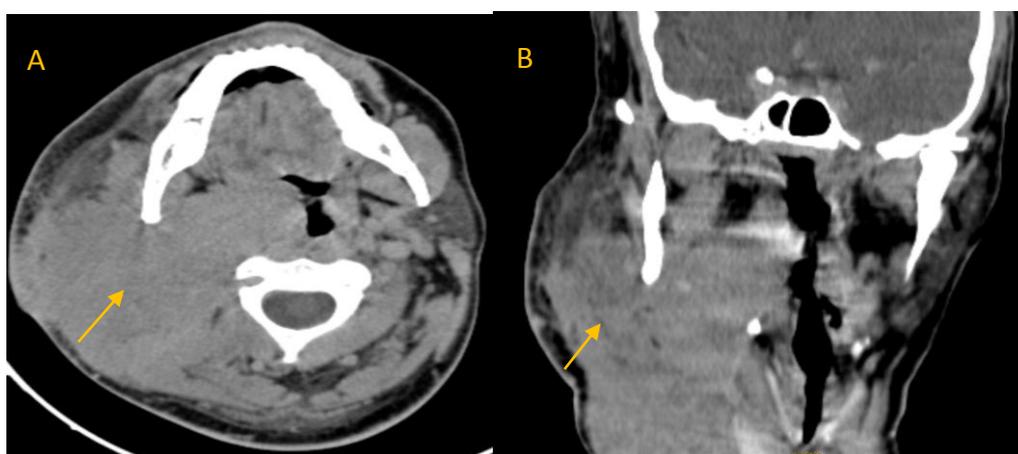
## **2-Bilan d'extension :**

### a-TDM cervico-thoraco-abdomino-pelviennne:

Elle a été réalisée chez tous nos malades et a permis d'observer les extensions viscérales suivantes :



**Figure 25. Résultats de la TDM CTAP.**



**Figure 26. Coupes axiale (A) et coronale (B) passant par l'étage cervical après injection du produit de contraste iodé montrant une masse ganglionnaire latéro-cervicale droite (12x09x16 cm).**

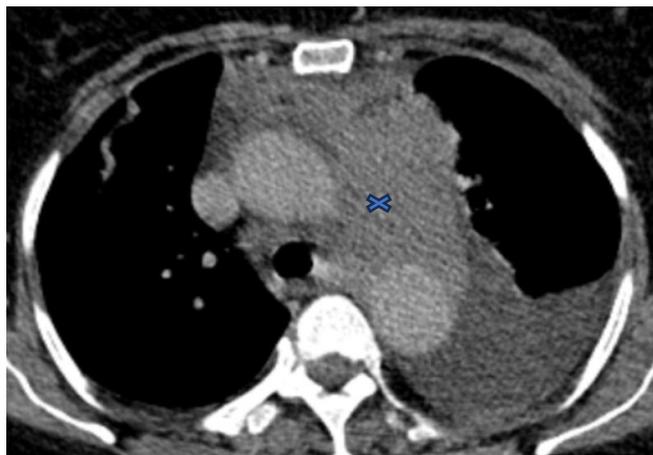


Figure 27. TDM thoracique après injection du produit de contraste iodé ,fenêtre médiastinale : infiltrat tissulaire médiastinal intéressant les différents compartiments médiastinaux, envahissant le hile pulmonaire et le lobe supérieur gauche.

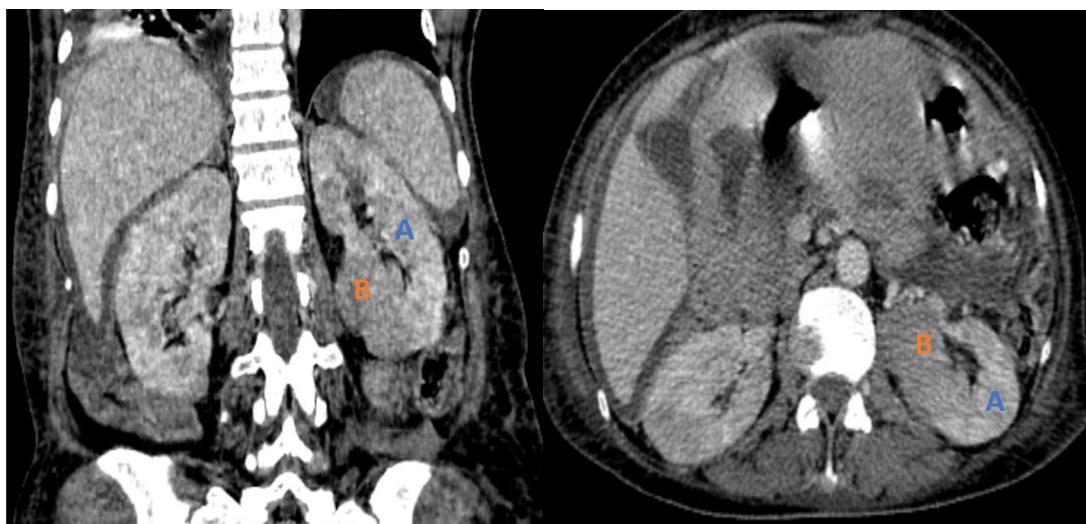
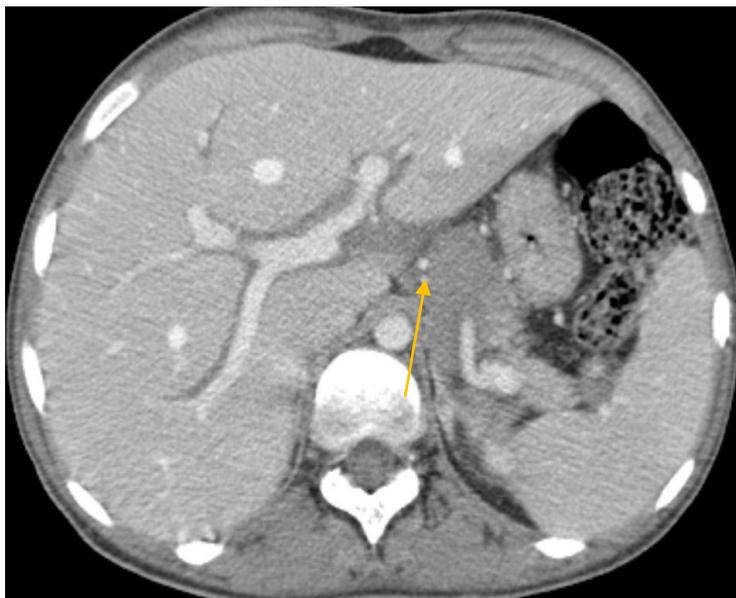
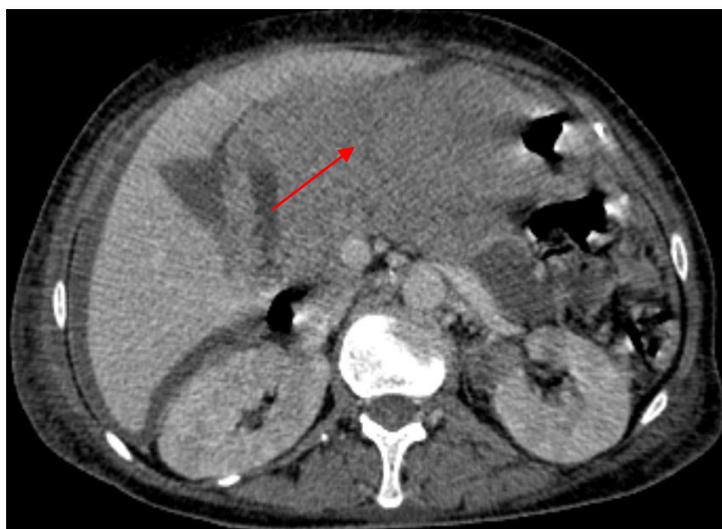


Figure 28. TDM abdominale : Infiltration diffuse rénale bilatérale (A) avec présence d'une masse tumorale rénale polaire inférieure gauche (B).



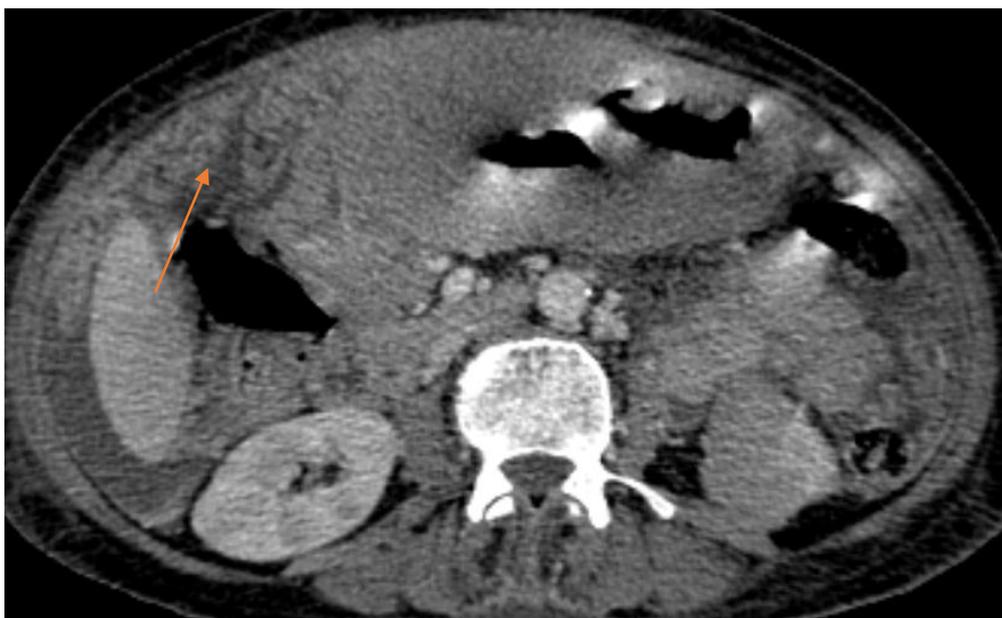
**Figure 29. TDM abdominale : Infiltrat tumoral ganglionnaire coelio-mésentérique fusant au niveau du hile hépatique et au niveau de l'arrière cavité des épiploons.**



**Figure 30. TDM abdominale : présence d'un épaississement tumoral antro-pylorique et duodénal, irrégulier et symétrique.**



**Figure 31. TDM abdominale : épanchement intra péritonéale avec rehaussement des feuillets péritonéaux.**



**Figure 32. TDM abdominale : Infiltration nodulaire péritonéale.**

b- PET scanner:

Seulement 2 patients (10,52 %) avaient bénéficié d'un Pet scanner initial.

Celui-ci a révélé une infiltration osseuse et médullaire chez un patient, et a confirmé le stade I ganglionnaire primitif cervical chez un autre patient.

c- Biopsie ostéo médullaire :

La BOM a été réalisée chez tous nos patients et a objectivé une infiltration par des cellules tumorales chez 4 patients soit 21,05%

d- Ponction lombaire :

La PL a été réalisée chez tous nos patients sans montrer une atteinte du système nerveux central.

### **3-Bilan du terrain :**

a- Données de la numération formule sanguine :

- Une anémie inférieure à 10.5 g/dl a été recensée chez 7 malades, soit 37 % des cas.

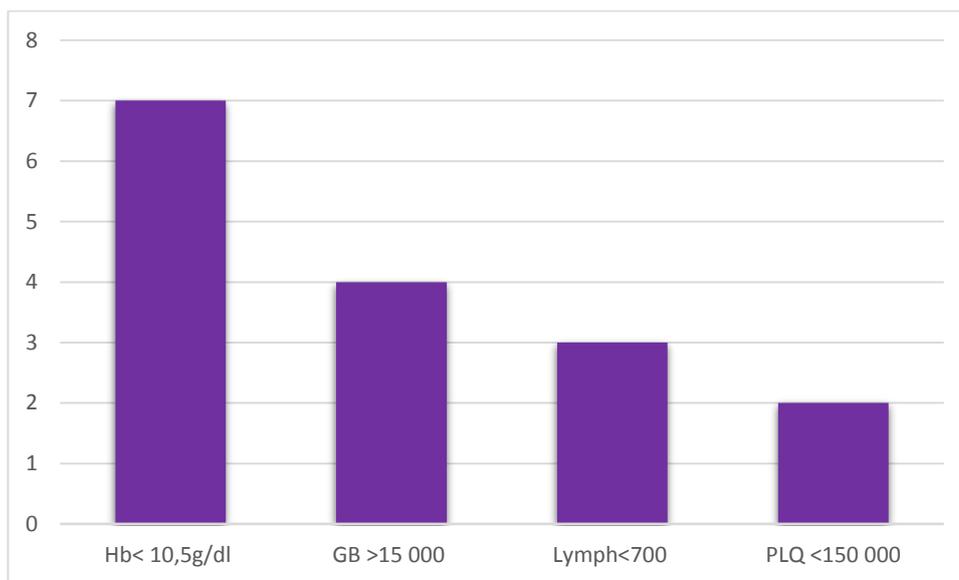
La formule leucocytaire objective :

- Une hyperleucocytose  $\geq 15\ 000$  éléments/mm<sup>3</sup> a été présente chez 4 patients soit 21.05 % des patients.

- Une lymphopénie ( $<700$ /mm<sup>3</sup>) a été retrouvée chez 3 patients (15,78 %)

- La thrombopénie (définie par une valeur de plaquettes  $<$  à 150000 éléments/mm<sup>3</sup>) a été observée dans 2 cas (10,52%).

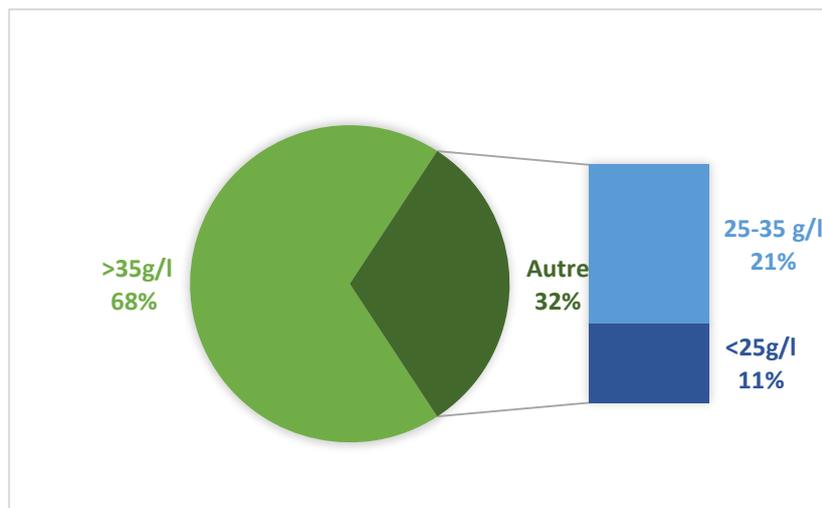
A l'opposé, une thrombocytose a été retrouvée chez 1 seul patient.



**Figure 33. Résultats des principales anomalies de la NFS.**

b- Albuminémie :

Le taux d'albumine reflète l'état nutritionnel avec un objectif de 35g/l. Dans notre série, une hypoalbuminémie a été notée chez 6 de nos patients (32%).



**Figure 34. Résultats de l'albuminémie.**

c- Fonction hépatique :

Perturbation du bilan hépatique chez une patiente qui présentait un magma d'adénopathies hilaires hépatiques et coelio-mésentériques responsable d'une dilatation des VBIH et VBP. Il s'agissait d'une cytolyse (7x la normale) accompagnée d'un ictère sur le plan clinique.

L'évolution était bonne après instauration de la corticothérapie, marquée par l'amélioration de l'ictère et la normalisation du bilan hépatique.

d- Dosage de la Lactate Déshydrogénase (LDH) :

C'est un facteur reconnu de SLT, notre étude a révélé une élévation au-delà des valeurs normales chez 14 cas (71,68%)

Les valeurs initiales de LDH variaient de 115 UI/L à 3325 UI/L avec une moyenne de 932,63 UI/L.

#### **4- Bilan pré-chimiothérapie :**

- Échocardiographie transthoracique (ETT) :

Faite dans le but de prévenir la cardiotoxicité de certaines molécules de chimiothérapie dont les anthracyclines.

Une fraction d'éjection >60 % a été observée chez l'ensemble de nos patients.

- La recherche de BK dans les crachats :

La recherche de BK dans les crachats 3 jours de suite a été négative chez tous les patients.

- Sérologies :

Les sérologies VIH ,hépatite B et C ont été demandées de façon systématique dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de la maladie .

Tous nos patients ont été séronégatifs.

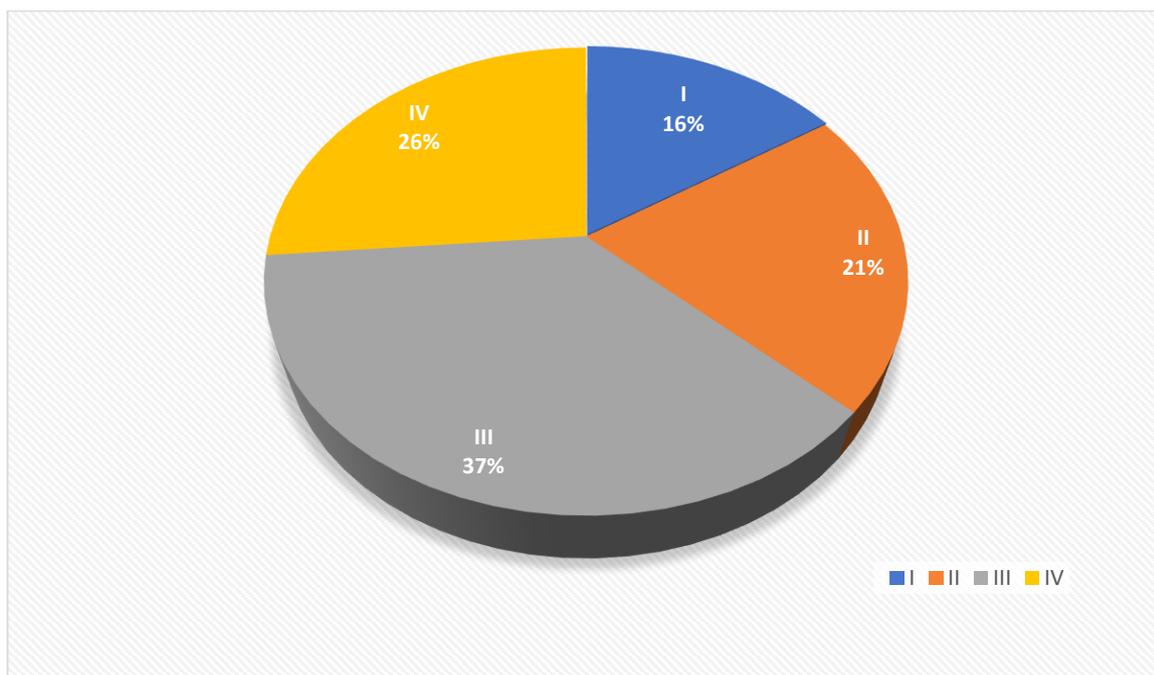
#### **5- Stadification et groupes thérapeutiques :**

- Classification de Murphy :

Au terme du bilan d'extension, nos malades ont été classés selon la classification de Murphy en 4 stades :

Trois patients (16%) avaient un stade I, 4 (21%) avaient un stade II, 7 (37%) avaient un stade III et 5 (26%) et avaient un stade IV.

Aucun cas de leucémie de type Burkitt (LAL 3) n'a été observé.



**Figure 35. Répartition des stades cliniques selon la classification de Murphy.**

- Groupes thérapeutiques (A/B/C) :

Deux patients soit 11% des cas sont classés dans le groupe A, 13 patients soit 68% sont classés dans le groupe B, et 4 sont classés dans le groupe C, soit 21% des cas.

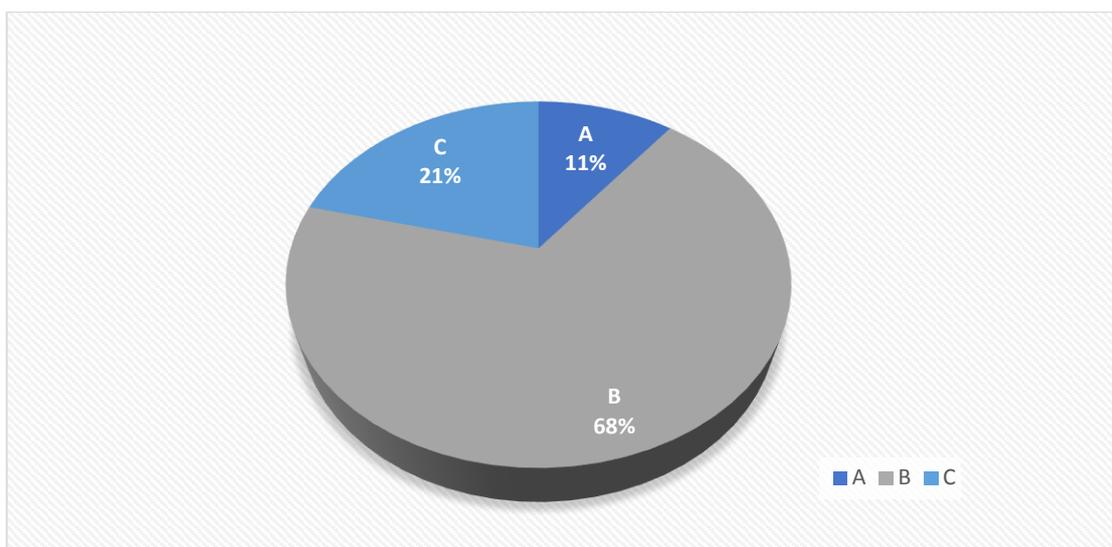


Figure 36. Répartition selon les groupes thérapeutiques.

#### IV- Prise en charge :

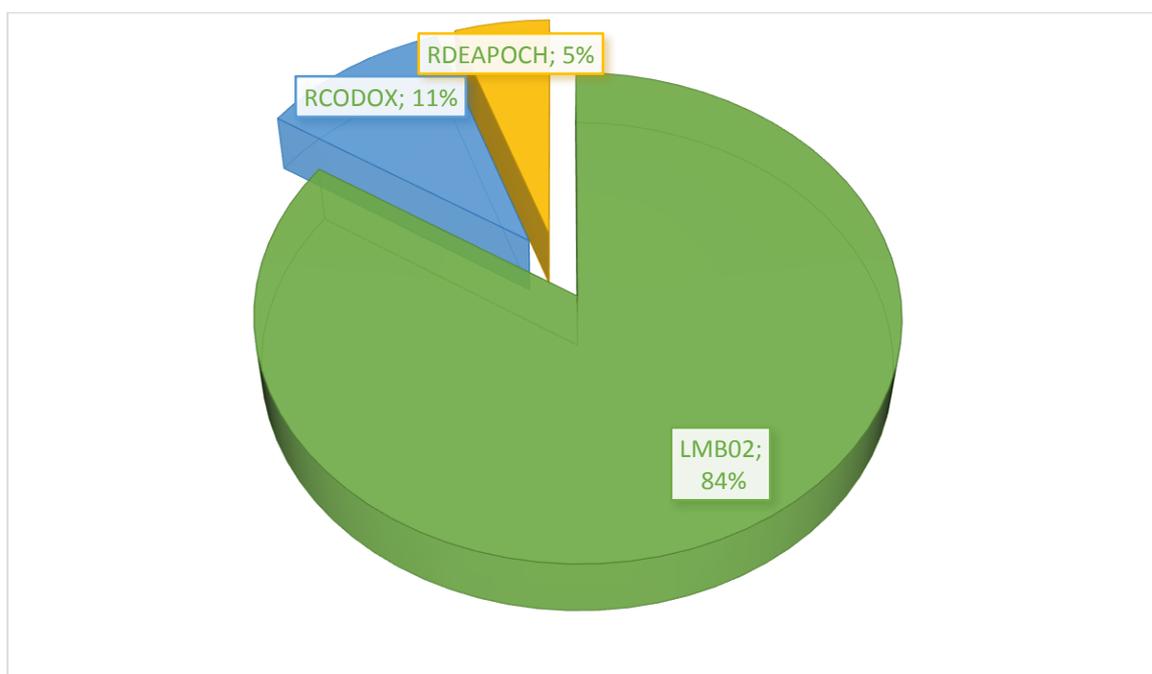
##### 1- Protocole thérapeutique :

Une préphase par un COP de désinfiltration a été initiée chez tous nos patients. Par la suite une immuno- polychimiothérapie a été démarrée. 3 protocoles ont été utilisés :

- Protocole LMBA02 chez 16 patients (84,21%)
- Protocole RCODOX chez 2 patients (10,53%)
- Protocole RDAEPOCH chez 1 patient (5,26%)

Les décisions concernant les schémas thérapeutiques adoptés ont été prises lors des réunions du staff d'oncohématologie (staff OH).

Les patients ont reçu leurs cures en intra hospitalier.



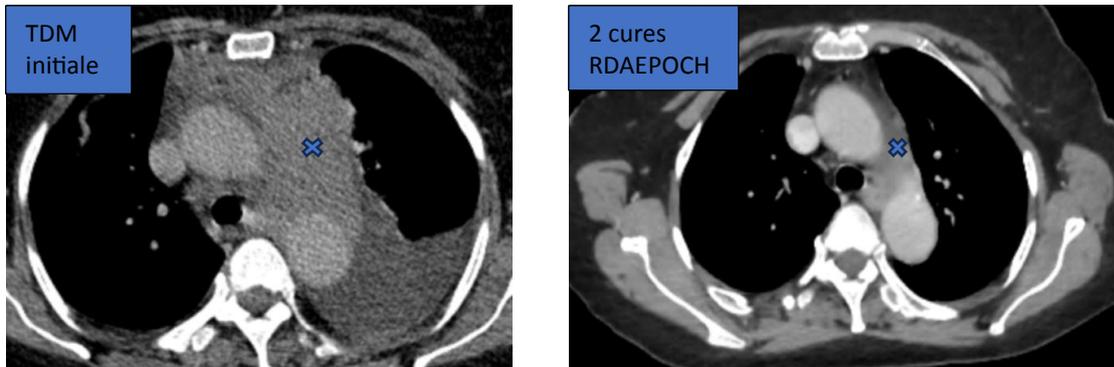
**Figure 37. Les différents protocoles utilisés chez notre population.**

## **2-Évolution:**

### **2.a. Évaluation de la réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> lignée :**

- Pour les patients sous LMB : L'évaluation de fin de traitement a fait appel au scanner CTAP et au PET scan chez 13 malades qui ont été déclarés en RC métabolique et gardés sous surveillance scanographique, nous avons eu 2 décès avant évaluation et un cas de progression après CYM 2.
- Les 2 patients ayant reçu le RCODOX sont décédés.

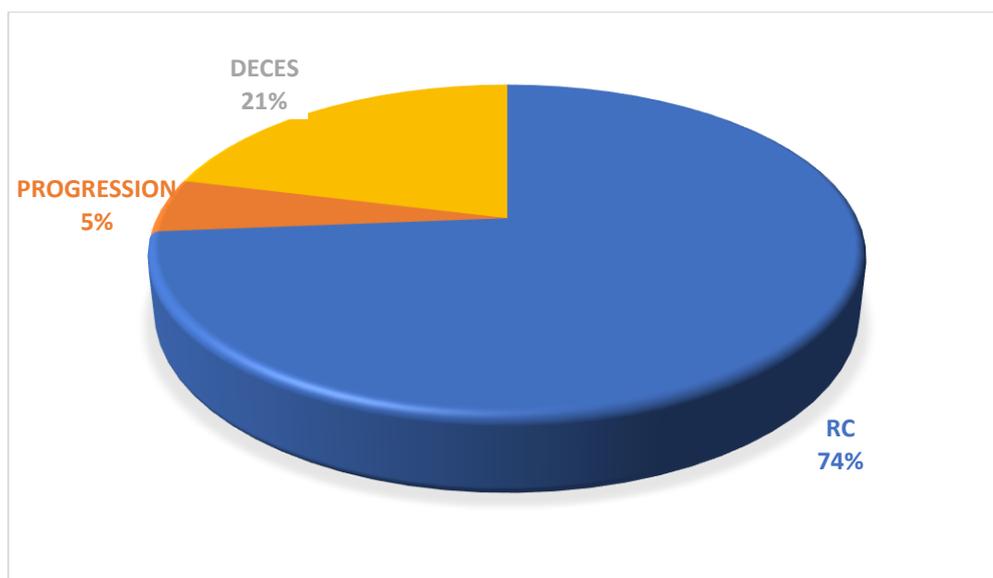
- Pour notre patient sous RDAEPOCH, il a reçu au total 3 cures, avec une bonne réponse après évaluation à la 2ème cure (figure 38).



**Figure 38. Régression des anomalies antérieurement décrites (infiltrat mesurant 32x28mm vs 82x74mm ).**

**2.b. Traitement de 2ème lignée :**

Un traitement de 2ème lignée a été décidé chez la patiente qui a progressé sous LMB. Elle a reçu 4 cures RDEAPOCH puis elle a été perdue de vue.



**Figure 39:Évolution de nos patients.**

### **3-Complications:**

#### **a -Syndrome de lyse tumorale:**

-Une hyperuricémie chez 8 patients (42,10%), jugulée par l'administration de l'allopurinol et/ ou le Rasburicase en association avec l'hyperhydratation.

- Un hyperkaliémie a été observée chez 3 cas, sans signes électriques, bien jugulée par l'hydratation et les mesures hypokaliémiantes.

- Une hypocalcémie a été observée chez 3 cas soit 15,78% , sans manifestations cliniques ou signes électriques à l'ECG.

Le résultat des bilans est résumé dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7. Montrant les résultats du bilan de lyse chez nos patients.**

	Nombre de patients
Hyperuricémie	8
Hyperkaliémie	3
Hypocalcémie	3
Insuffisance rénale	2
Hyperphosphorémie	0

#### **b- Complications hématologiques :**

Un ou plusieurs épisodes de cytopénie ont été constatés au cours du traitement :

- Dix-huit patients, soit 94,73% ont présenté des neutropénies. Afin d'accélérer la sortie de l'aplasie, on a mis les patients sous Neupogen® .

- Douze patients soit 63,15% ont présenté une neutropénie fébrile, sans foyer évident chez 8 patients. L'évolution était favorable sous antibiothérapie sauf chez un patient qui a été admis à J16 de la troisième séquence dans un tableau d'état de choc septique sur foyer respiratoire entraînant son décès et un deuxième patient chez qui aucun foyer n'a été identifié. Une hospitalisation s'est imposée chez tous les patients qui ont présenté une neutropénie fébrile.

-Une anémie est notée chez 14 patients soit 73,68% des cas nécessitant un support transfusionnel globulaire.

-Une thrombopénie est retrouvée chez 5 patients soit 26,31% des cas, elle est accompagnée d'un syndrome hémorragique (hémorragie conjonctivale/ ménorragie) chez 2 patients et a nécessité un support transfusionnel par des culots plaquettaires.

### **c- Complications thrombo-emboliques :**

Dans le cadre des complications thromboemboliques, nous avons observé des thromboses veineuses profondes chez 5 patients. Notamment, un patient a présenté une embolie pulmonaire, et une thrombose liée à un cathéter de la veine jugulaire interne droite a été notée chez un autre patient.

### **d- Complications nutritionnelles**

- une hypokaliémie chez 6 patients (31,57%) mis supplémentation.

- une hypophosphorémie chez 3 patients (15,78%).

- Une hyponatrémie a été observé chez 3 patients (15,78%)

### **e- Complications hépatiques :**

Cinq patients soit 26,31% des cas ont développé une hépatotoxicité définie par une cytolyse hépatique suite à l'administration du méthotrexate haute dose.

### **4- DECES :**

Nous avons eu 4 décès, dont les causes étaient attribuées à :

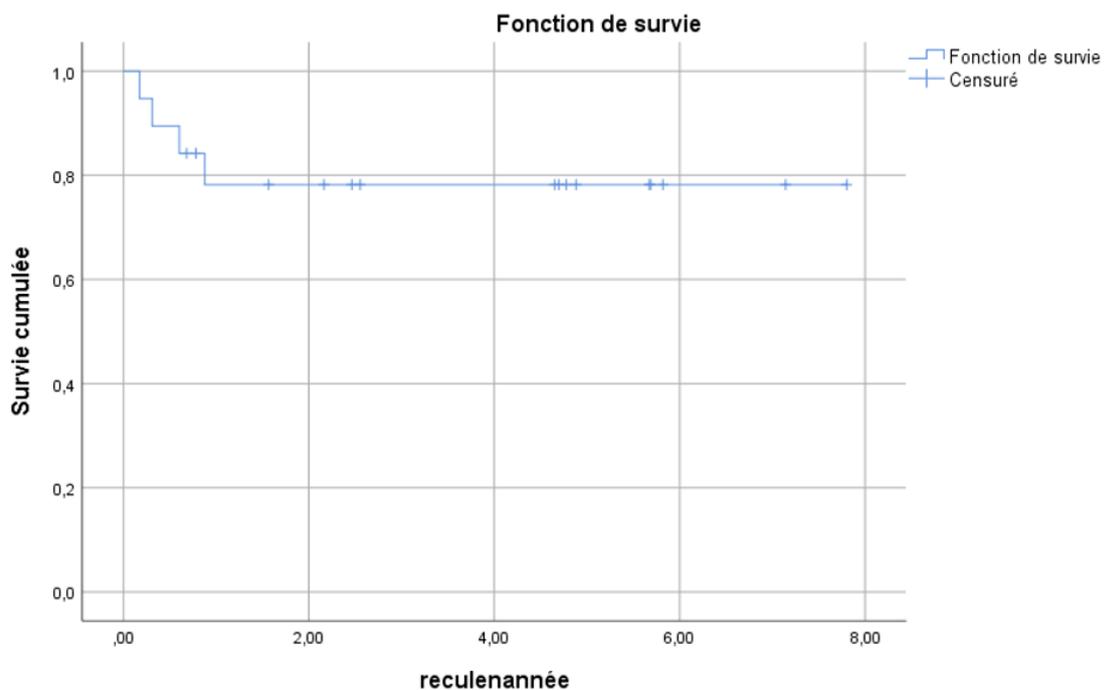
-Deux décès par choc septique sur neutropénie fébrile, le premier dû à une pneumopathie infectieuse, et le second sans foyer identifié, avec une évolution défavorable malgré l'antibiothérapie et les mesures de réanimation.

-Un trouble de conscience dû à une méningite confirmée biologiquement et radiologiquement chez un patient présentant une localisation neurologique associée.

-État de malnutrition sévère avec troubles métaboliques (hypoglycémie) liés à l'état avancé d'un lymphome gastrique avec sténose œsophagienne infranchissable qui rendait l'alimentation impossible, malgré la prise en charge par alimentation parentérale.

## 5-Survie :

La survie globale à 5 ans est de 78.2%.



**Figure 40. Courbe de survie globale (Kaplen Meier).**

# DISCUSSION

## I. Épidémiologie :

### 1 – Incidence:

Le lymphome de Burkitt représente une forme relativement rare de lymphome non hodgkinien. [55]

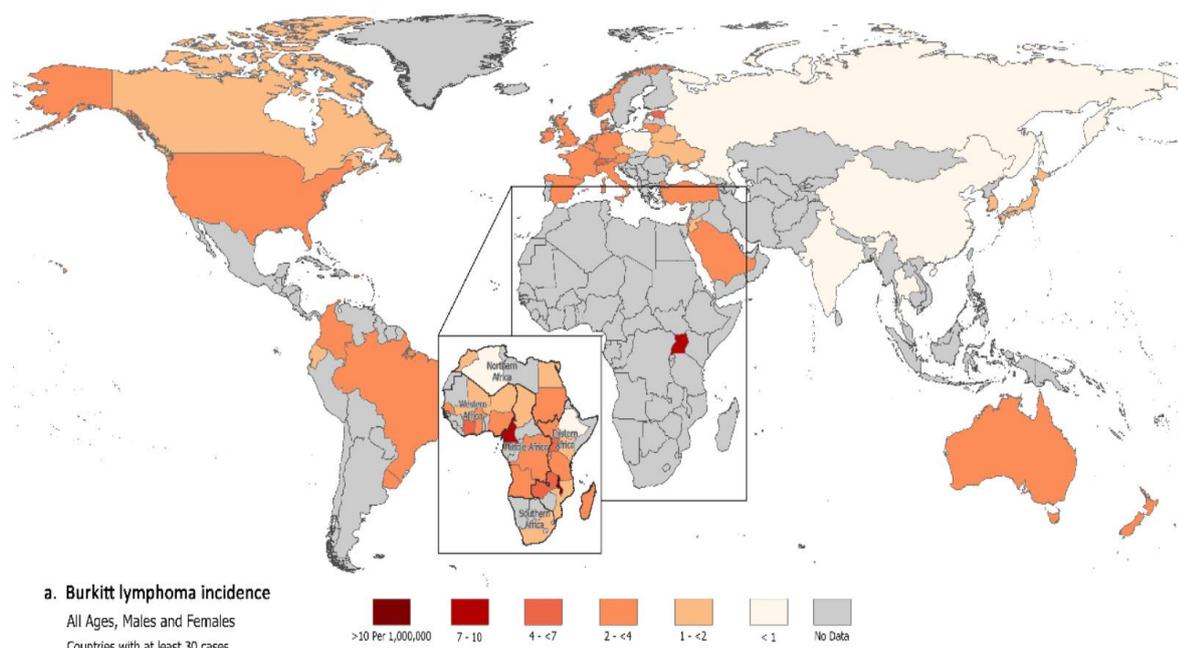
On estime à 220 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en France en 2018, ce qui représente 0,8% des LNH et environ 0,5% de l'ensemble des hémopathies malignes. [56]

Selon un article récent publié en 2022 sur MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute), utilisant les données de CI5 (IX) (Cancer Incidence in five countries), les taux d'incidence ont été classés de manière descriptive en trois catégories : "élevé", défini comme  $\geq 4$  cas par million de personnes/an, "intermédiaire", défini comme 2 à 3,9 cas par million, et « faible », défini comme  $< 2$  cas par million.

Les taux les plus élevés ont été observés en Ouganda (9,28 par million, le pays avec le taux le plus élevé), en Suisse et en Estonie, avec respectivement 4,12 et 5,67 cas par million. Les taux étaient intermédiaires aux États-Unis, en Amérique du Nord et en Amérique centrale/du Sud ; en Israël, en Arabie Saoudite, en Turquie et dans la plupart des pays européens . Les taux étaient faibles dans la majorité des pays d'Asie et en République tchèque, en Biélorussie, en Ukraine, en Pologne et en Russie.

Au niveau mondial, les taux d'incidence du lymphome de Burkitt étaient les plus bas en Chine (0,45) et en Inde (0,59).

Concernant l'incidence du lymphome de Burkitt en Afrique, l'ensemble de données AFRCN comprenait 3899 cas estimés de LB dans 54 pays africains en 2018 et 3676 cas de LB de 27 pays avec  $\geq 30$  cas. Cinq pays représentaient 54,0 % des cas : Nigeria (17,6 %), Malawi (14,2 %), Ouganda (8,4 %), République démocratique du Congo (7,1 %) et Cameroun (6,8%). [59]



**Figure 41. Taux de lymphome de Burkitt normalisés selon l'âge par million de personnes-années (norme mondiale) pour les hommes et les femmes combinés. Cette étude est menée dans 38 pays avec au moins 30 cas entre 2008 et 2012, à l'aide des données de CI5(XI).**

Au Maroc, Il représente 36% de tous les LNH infantiles, selon le registre de Casablanca 2005–2007 (0–14 ans) [58].

## **2– Sexe :**

La prédominance masculine rapportée par tous les auteurs est retrouvée dans notre étude. Le sexe ratio H/F dépasse 2 dans la plupart des pays, cependant il est de 1,7 dans notre série. Nos résultats sont en concordance avec le registre danois du cancer, qui a enregistré un rapport H/F de 1,6/1 [60].

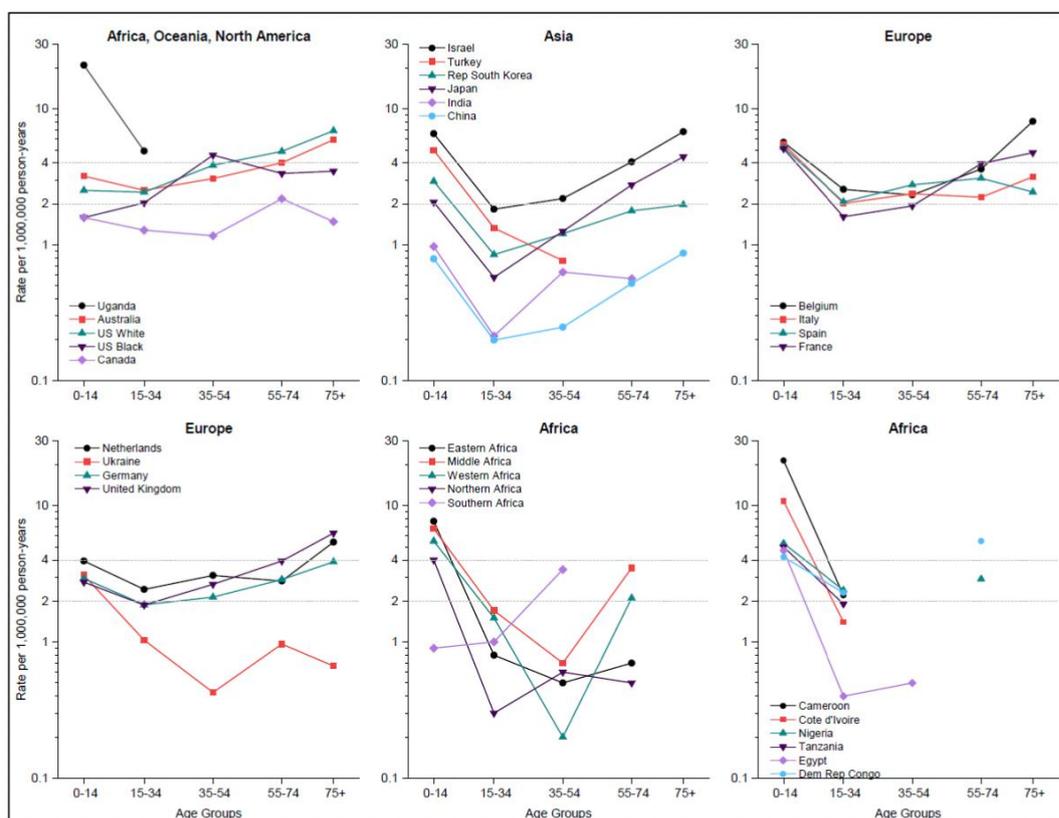
Ceci pourrait s'expliquer par l'absence, chez les hommes, de l'effet protecteur lié à la lyonisation aléatoire des gènes suppresseurs de tumeurs sur le chromosome X. Cette hypothèse est soutenue par l'identification de mutations somatiques dans des gènes liés au chromosome X (comme DDX3X et SOX11), mais nécessite des études supplémentaires pour confirmation. [59]

## **3– Age :**

Dans la même étude, L'incidence du lymphome de Burkitt a montré un aspect bimodal avec un premier pic chez les enfants (0–14 ans) et un deuxième pic chez les sujets âgés de 55 ans et plus. Le taux était plus faible chez les sujets âgés de 15 à 54 ans, formant un creux caractéristique de "U" dans la courbe incidence / âge (figure 42). Cette forme a été observée dans toutes les régions étudiées à l'exception des États-Unis et de l'Australie. Dans ces pays, les taux d'incidence chez les adultes dépassaient ceux des enfants, tout en restant inférieurs à ceux des personnes âgées, formant ainsi un profil croissant. [59]

Les résultats de notre série suggèrent une répartition différente vu que la population jeune était prédominante (premier pic se situe dans la tranche d'âge de 16–34ans et le deuxième pic se trouve dans la tranche de 35–54ans), et compte tenu que nous n'avons pas étudié la population pédiatrique.

L'étude du National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) sur l'incidence du lymphome de Burkitt aux États-Unis de 2000 à 2019 a révélé deux pics d'incidence. Le premier pic se situe chez les enfants (0–14 ans) et le second chez les adultes de plus de 40 ans. [61]



**Figure 42. Taux d'incidence du lymphome de Burkitt pour cinq groupes d'âge pour les pays comptant  $\geq 100$  cas au total. Les taux pour 18 pays sur cinq continents sont basés sur les données CI5(XI) pour 2008–2012, et les taux pour l'Afrique sont complétés par les données communiquées à l'AFRCN pour 2018 par région et séparément pour six pays avec des cas dans les tranches d'âge de 0 à 14 ans et de 15 à 34 ans.**

## **II. Clinique:**

### **1 – Délai de consultation :**

Le délai de consultation est considéré comme un facteur pronostique, il est variable d'une série à l'autre, En effet certaines considérations culturelles et les conditions socio-économiques précaires pourraient expliquer le retard de consultation dans certaines études, qui fait découvrir la maladie à un stade avancé. [62] Or, dans notre série, 95% de nos patients sont d'origine urbaine et tous les patients avaient une couverture sociale sauf un seul.

Dans une étude menée au CHU Hassan II de Fès entre 2011 et 2019, le délai moyen de consultation était de 4 mois pour les adultes et de 38 jours pour la population pédiatrique. Durant notre période d'étude, le délai de consultation est resté similaire. [63]

### **2 – Présentations cliniques :**

Le lymphome de Burkitt se caractérise par une diversité d'atteintes avec une symptomatologie qui varie en fonction des localisations impliquées. Plusieurs sites peuvent être touchés simultanément.

Les signes généraux sont parfois au premier plan, et peuvent précéder les signes spécifiques.

Les signes prédominants incluent la fièvre, le syndrome anémique et l'altération de l'état général. [64]

a- L'atteinte abdominale :

Mode de présentation classique dans les formes sporadiques. Elle peut accompagner, ou non, l'atteinte de la région « tête et cou » dans la forme endémique.

Les Symptomatologie est peu spécifique faite de douleurs abdominales, troubles du transit, nausées, vomissements et plus rarement des épisodes d'hématémèse ou de méléna.

A l'examen clinique, on peut palper une masse ou observer une distension abdominale parfois très importante. On observe une prédilection pour la région iléo-caecale, riche en plaques de Peyer.

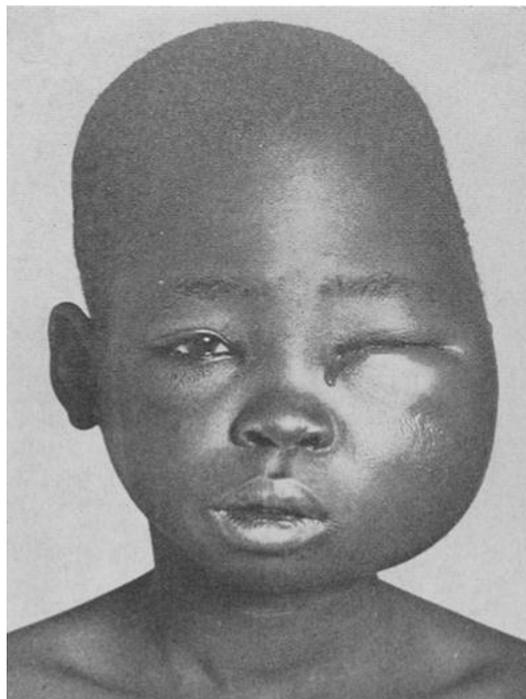
b- Atteinte maxillo-faciale/ ORL :

Elle a été la première décrite et a constitué la première localisation dans les séries africaines.

La localisation de la tumeur aux maxillaires était constante dans les séries de SEGBENA (TOGO) et BIAOU (COTONOU) avec une prédominance du maxillaire supérieur chez 39,3% des cas dans la série de SEGBENA, l'atteinte a concerné les 2 maxillaire dans 17,9% des cas. [65] [66]. La tumeur peut être responsable d'une déformation du massif facial, avec extension possible à tous les quadrants de la cavité buccale, au nasopharynx et à l'orbite.

Les signes révélateurs sont : la tuméfaction, la masse exophytique de la muqueuse gingivale, la mobilité dentaire, la douleur, les troubles neurosensoriels, l'exophtalmie.

Sur le plan radiologique, on peut visualiser des foyers d'ostéolyse.



**Figure 43. tumeur maxillaire : lymphome de Burkitt africain.**

Le lymphome de Burkitt peut prendre naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (cavum, amygdales), des cavités sinusiennes, des ganglions cervicaux, de la parotide, ou de la thyroïde.

Dans notre série, l'atteinte de la sphère ORL prédomine, faite essentiellement de la masse ganglionnaire cervicale (21%). Concernant les localisations maxillo-faciales, 10,52% ont une atteinte du maxillaire supérieur, et un seul patient avait

une atteinte des 2 maxillaires. Dans la forme sporadique, l'atteinte ORL dépend plus des ganglions cervicaux que de la mandibule.

Nous avons retrouvé des résultats similaires dans une étude comparative menée au CHU Hassan II de Fès : les signes révélateurs chez l'adulte étaient essentiellement des symptômes ORL, tandis que chez les enfants, ils étaient plutôt les signes digestifs. [78] Cependant, dans l'étude de l'Hôpital militaire de Meknès, l'atteinte abdominale était la plus dominante.

c- Envahissement médullaire :

L'atteinte médullaire varie entre 10 à 30%, avec une fréquence légèrement plus élevée dans les formes sporadiques et les formes associées au VIH. [68]

la réalisation d'une BOM est systématique au diagnostic. Un envahissement de plus de 25% définit la forme leucémique classée LAL3 selon la classification FAB.

Dans notre série, l'infiltration médullaire était de 21%.

d- Envahissement neuro-méningée :

L'atteinte du SNC peut être tardive, comme elle peut être retrouvée au moment du diagnostic par la recherche de cellules néoplasiques dans le LCR. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste par une paralysie des nerfs crâniens ou un déficit moteur. Des localisations méningées ont été aussi décrites.

e- Hépatosplénomégalie :

l'hépatosplénomégalie est rare même en zone endémique, aucun cas n'a été noté dans notre étude, contre 2 cas sur 10 dans l'étude menée au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès. [71]

L'atteinte splénique n'est pas seulement liée à la taille, une rate de taille normale peut être envahie par le lymphome. L'aspect échographique morphologique et structural est variable. [72]

f- Atteinte ganglionnaire :

Contrairement aux autres lymphomes, l'atteinte ganglionnaire est moins fréquente par rapport à l'atteinte extra-ganglionnaire. Elle peut être primitive ou secondaire, elle est estimée à 25% dans la série de SEGBENA (TOGO), Y. Ladjaj rapporte dans sa série un seul cas d'atteinte ganglionnaire superficielle associé à une atteinte abdominale [70]. Cependant dans notre série, la TDM CTAP a révélé une extension ganglionnaire chez 94,73% des cas.

g- Atteinte osseuse :

En dehors de l'atteinte de la mâchoire, l'implication des os longs est possible, souvent indolore. [73] Dans notre étude, 31,57 % des patients ont présenté une atteinte osseuse, avec des lésions siégeant au niveau du sacrum, des vertèbres et de la région coxo-fémorale.

#### h- Atteinte mammaire:

L'atteinte mammaire est rarement une localisation primitive du lymphome de Burkitt. Un cas a été noté en France chez une adolescente de 14 ans [77] qui s'est présentée avec un tableau de mastite bilatérale d'aggravation rapide. Dans notre série, nous avons observé un cas de progression mammaire chez une patiente de 34 ans. L'examen clinique a trouvé une masse au niveau du sein gauche, classée ACR 4 à l'écho-mammographie. La biopsie a ensuite confirmé l'origine lymphomateuse. Devant cette progression mammaire, la décision était de procéder à un switch thérapeutique.

#### i- Ovaires :

La localisation ovarienne est relativement rare ; 1,5 % des cancers ovariens, pouvant prêter à confusion avec d'autres tumeurs ovariennes, notamment les tumeurs épithéliales. L'imagerie joue un rôle crucial pour établir un diagnostic différentiel. [74]

Dans l'étude menée au CHU de Yopougon en Côte d'Ivoire, Le lymphome de Burkitt ovarien touche principalement la femme jeune. 85% des cas ont consulté pour une altération de l'état général, et 80% pour une masse pelvienne, bilatérale dans 60% avec la présence d'une ascite chez 65% des cas.

Bien que l'ovaire soit un organe profond et non accessible à l'examen clinique, le diagnostic tardif et le mauvais pronostic s'expliquent par des conditions socio-économiques défavorables. [40]

L'ascite, lorsqu'elle est présente, peut être due à une dénutrition sévère ou à une réaction péritonéale.

j- Canal anal:

Trois cas ont été décrits dans la littérature, dont 2 concernent des sujets VIH-positifs. L'aspect trompeur d'un abcès périanal a conduit à tort à une prise en charge chirurgicale initiale. [75]

k- Peau:

L'atteinte cutanée est peu décrite, et consiste en une atteinte localisée ou disséminée. Elle se manifeste par un infiltrat lymphomateux sous forme de papules et de plaques infiltrées. Le diagnostic est possible sur la biopsie cutanée. Parmi les cas décrits dans la littérature, 73% étaient liés au VIH. [76]

### **III. Histologie:**

On peut se guider par différents moyens chirurgicaux ou radiologiques pour la réalisation de la biopsie en fonction l'accessibilité. Il est possible de prélever une adénopathie profonde, médiastinale par médiastinoscopie ou thoracotomie ou rétropéritonéale par biopsie dirigée transpariétale sous contrôle coelioscopique ou laparotomique.

Les autres techniques tel que la FOGD, PBR ou cytologie d'un épanchement sont aussi réalisées.

Dans notre étude, le diagnostic histologique a été posé à travers une biopsie ganglionnaire par cervicotomie dans 52,63% des cas.

La cytoponction est une technique simple et rapide, qui permet l'obtention en quelques minutes d'un diagnostic préliminaire après étalement et coloration des frottis au May Grunwald Giemsa (MGG), puis lecture au microscope. Elle est peu coûteuse et moins invasive, et a constitué l'examen de première intention à Abidjan vu les contraintes socioéconomiques avec une sensibilité à 100% et une spécificité de 40 %. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 80% et de 100 %, respectivement.

L'utilisation de l'examen cytologique après cytoponction de masses suspectes ou d'un épanchement est toujours pratiquée. [79] dans une étude au service d'anatomie pathologique de l'hôpital d'Enfants de Rabat, en 2012 le siège du prélèvement était une masse abdominale avec ou sans ascite dans 66 % des cas, et Le matériel examiné correspondait à des étalements cytologiques dans 62 % des cas. [80] Cet examen reste insuffisant selon certains pathologistes, du fait de la faible quantité de matériel prélevé. [81]

Dans notre étude, tous les diagnostics ont été confirmé histologiquement.

#### **IV. Imagerie :**

L'imagerie a un intérêt majeur pour le bilan d'extension. Elle servira de référence dans l'évaluation de la réponse au traitement chimiothérapique.

Dans une série espagnole, chez des patients nouvellement diagnostiqués, le TEP-FDG a permis d'identifier des sites d'atteinte non détectés par la TDM CTAP, ou d'éliminer une atteinte douteuse identifiée par la TDM CTAP. Une discordance a été observée chez un patient dont le TEP-FDG montrait une atteinte des tissus mous, tandis que la TDM CTAP attribuait cette lésion au pancréas. Cela a conduit à des modifications de stades et à une escalade thérapeutique chez certains patients. Dans notre service, nous avons utilisé le scanner comme imagerie initiale. [82]

Le PET-FDG peut détecter une atteinte médullaire, même lorsque la BOM ne confirme pas l'infiltration. [82]

L'évaluation finale par PET scan est très utile lorsque la TDM montre une lésion résiduelle. Si cette lésion est métaboliquement non active, le patient est considéré en rémission complète (RC). Tous nos patients ont bénéficié d'un PET scan de clôture avant de déclarer leur rémission. [82]

La réponse morphologique sur scanner est évaluée selon les critères de Cheson 1999 de l'IWC. On parle d'envahissement ganglionnaire lorsque la taille d'un ganglion dépasse 1 cm dans son plus grand diamètre transverse. Les limites de ces critères sont dues à l'incapacité du scanner de différencier le tissu tumoral viable de la nécrose et/ou de la fibrose dans les masses résiduelles. Les recommandations de 2007 associent les données morphologiques du scanner et métaboliques du TEP-FDG, comme affiché dans le tableau 8. [83]

**Tableau 8. critères de réponse au traitement International Workshop Criteria (IWC).**

Type de réponse	IWC 1999 scanner	IWC 2007/scanner et TEP
Réponse complète	Normal	TEP négativée (si TEP0+) et scanner normal (si TEP0-)
Réponse complète non confirmée	Diminution > 75 %	
Réponse partielle	Diminution $\geq$ 50 %	Diminution $\geq$ 50 % (scanner) et TEP+ (si TEP0+)
Stabilité	Diminution < 50 %	Diminution < 50 % (scanner) et TEP+ (si TEP0+)
Progression/Rechute	Nouvelle lésion > 1,5 cm ou augmentation lésion initiale $\geq$ 50 %	Nouvelle lésion > 1,5 cm ou augmentation lésion initiale $\geq$ 50 % et TEP+ (si TEP0+)
TEP0 : TEP réalisée au moment du diagnostic.		

## V. Biologie:

Le bilan biologique est nécessaire à la recherche d'une évolutivité de la maladie. celui-ci comprend :

-La Numération de la formule sanguine : à la recherche d'une éventuelle cytopénie.

L'anémie est souvent retrouvée, parfois profonde. Elle peut être hypochrome microcytaire (inflammatoire) ou normochrome normocytaire arégénérative témoignant d'un envahissement hématologique. Dans notre série, le taux Hémoglobine a été variable entre 5 et 16,5 g/dl.

On peut observer une leucopénie franche ou une hyperleucocytose majeure [84] , la neutropénie est fréquente, les lymphocytes peuvent être de nombre normal ou diminué.

La thrombopénie est aussi rencontrée, de degré variable. Dans notre étude, l'hémogramme a relevé une anémie chez 37% des cas, une thrombopénie chez 10,52%

des cas, une hyperleucocytose chez 21,05% des cas et une lymphopénie chez 15,78% des cas.

- Taux de la LDH et de la béta 2 microglobuline :

Des taux élevés de ces deux marqueurs biologiques sont associés à une moindre réponse thérapeutique, sauf que la béta 2 microglobuline est moins fréquemment demandée que la LDH [85]

Arseneau en 1975, à partir d'une série de 30 cas a souligné la corrélation entre les taux de LDH et l'importance de la masse tumorale, ainsi que le stade de la maladie. [86]

- Ionogramme sanguin et fonction rénale :

À la recherche d'une élévation de la créatinine, la kaliémie, de la phosphorémie, et l'acide urique ou d'une baisse de la calcémie.

Une Hyponatrémie peut être observée dans le cadre du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH = syndrome de Schwartz-Bartter) paranéoplasique.

L'altération de la fonction rénale peut être causée par la pathologie tumorale notamment en cas d'infiltration lymphomateuse, ou par le syndrome de lyse tumorale. Ce dernier entraîne une précipitation des cristaux phosphocalciques et/ou une tubulopathie urique.

La survenue d'une insuffisance rénale, quelle qu'en soit la cause, augmente indépendamment le risque de mortalité en milieu hospitalier. [43]

- Bilan hépatique :

Une perturbation du bilan hépatique permettra de suspecter un envahissement ou une compression des voies biliaires.

## VI. Facteurs pronostiques :

Divers facteurs influencent la réponse au traitement :

L'âge avancé, le taux élevé de LDH (x3), un mauvais état de performance, l'anémie, l'atteinte de la moelle osseuse ou l'atteinte neuroméningée sont associés à des résultats médiocres.

L'accès aux soins intensifs est crucial pour améliorer les résultats. Les résultats en Afrique subsaharienne sont souvent moins bons en raison de la mauvaise compliance attribuable aux conditions socio-économiques et au manque de couverture maladie. Dans notre série, la majorité de nos patients bénéficiaient d'une couverture sociale, ce qui n'a pas posé de grand obstacle financier lié au coût élevé de la chimiothérapie.

Les patients recevant le protocole LMB mais non répondeurs au COP présentent des rechutes en fin de traitement. [7]

Le stade précoce au moment du diagnostic est un facteur déterminant du pronostic.

Les formes récidivantes ou réfractaires sont de pronostic sombre, comme rapporté dans certaines études, et il a été constaté que tous les patients qui obtiennent une RP rechutent et décèdent d'une maladie évolutive.

Le débat se poursuit sur les facteurs pronostiques les plus pertinents dans le lymphome de Burkitt. [47]

## **VII. Traitement:**

Il est impératif d'apprécier l'état général du patient, son état nutritionnel, et de gérer tout problème infectieux ou métabolique sans pour autant retarder la chimiothérapie.

### Stratégies thérapeutiques :

– Les protocoles LMB :

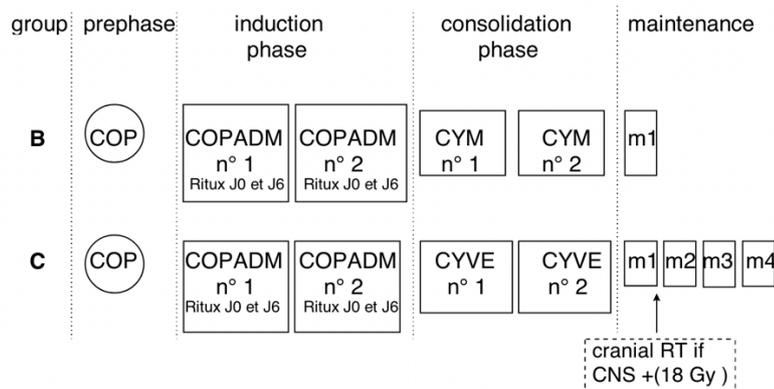
Les protocoles de la SFOP concernant le lymphome de Burkitt ont évolué sur une période de 20 ans et permettent actuellement d'obtenir un taux de guérison supérieur à 90%. Au début des années 1980, la survie était comprise entre 32 et 60% selon les stades de Murphy avec une chimiothérapie de type COPAD (cyclophosphamide, vincristine, adriamycine, Prednisolone).

Une préphase, appelée COP, est une chimiothérapie progressive, utilisant du cyclophosphamide et de la prednisone, qui permet d'étaler dans le temps le syndrome de lyse tumorale et de mieux gérer les problèmes métaboliques. (ANNEXE)

L'introduction du méthotrexate à haute dose dans l'étude LMB81, a montré que la fréquence des rechutes neuroméningés était inférieure à 1%, alors qu'elle était de 15% dans le protocole COPAD. [7]

Le protocole pédiatrique a été appliqué chez l'adulte avec des résultats encourageants et une toxicité acceptable. [88]

L'étude LMB02 avait comme objectif d'évaluer l'intérêt de l'utilisation du rituximab dans les lymphomes de Burkitt/LAL3 en association à un schéma de type LMB-95.



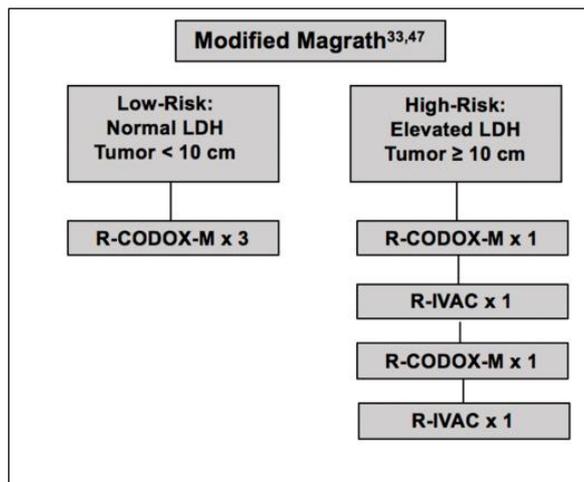
**Figure 44. Bras LMB02-Mab : Les patients recevront à J0 et J6 des 2 cycles de COPADM une injection de Ritux = Rituximab (Mabthera, 375mg/m2, maximum 800mg), soit 4 injections de Rituximab au total durant leur traitement.**

-CODOX-M/IVAC : (ANNEXE) [6][89][90]

	N (Age médian)	LDH élevé	Survie (2an)
Magrath, 1996	41 (25)	67%	92%
Mead GM, 2002	52 (35)	63%	73%
Mead GM, 2008	53 (37)	75%	67%
Notre étude	2 (38)	100%	0%

Le méthotrexate et l'Aracytine haute dose sont administrés (par voie systémique et intrathécale) pour traiter et prévenir la récurrence au niveau du SNC. Ces agents traversent la barrière hémato-encéphalique.

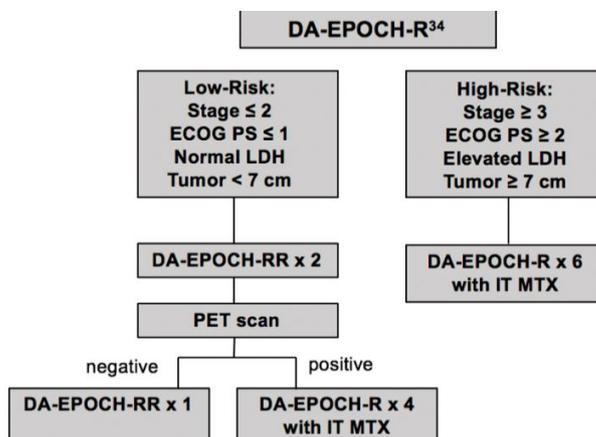
La survie à 2 ans était de 92 % au prix d'une toxicité hématologique et infectieuse importante en particulier chez les personnes âgées. Des ajustements de doses ont été apportés au schéma thérapeutique dans des essais ultérieurs, cependant la survie a été compromise chez les patients à haut risque. Dans notre service, nous avons suivi le schéma d'alternance entre RCODOX et IVAC en raison du taux élevé de LDH des 2 patients, un présentant une masse de 11 cm, les résultats n'étaient pas satisfaisants sans pour autant que nous puissions juger étant donné que notre échantillon est limité à seulement deux cas.



L'inclusion du rituximab est associée à de meilleurs résultats avec le schéma CODOX-M/IVAC. [6]

R-DAEPOCH : (ANNEXE)

Dans une étude multicentrique en 2020, les patients à faible risque ont reçu trois cycles de R-EPOCH à dose ajustée sans prophylaxie du SNC, et les patients à haut risque ont reçu six cycles avec prophylaxie intrathécale du SNC. La survie était de 87%, plus de 62 % des patients étaient âgés de plus de 40 ans, ce qui souligne la faisabilité de ce schéma thérapeutique pour les sujets âgés. Ce qui est le cas chez notre patient mis sous R-DAEPOCH. [6]



Il n'existe pas d'essais randomisés publiés comparant tous ces protocoles de chimiothérapie, la stratégie thérapeutique optimale reste discutable. Dans notre service, le régime thérapeutique LMB est celui le plus adopté et les résultats obtenus ont été prometteurs, atteignant un taux de rémission de 68% et aucun patient dans notre série n'a nécessité une radiothérapie ou une chirurgie dans le cadre d'une urgence.

## **VIII. Complications et survie:**

### **1 – Neutropénie fébrile et aplasie post-chimiothérapie :**

La neutropénie fébrile chimio-induite est une urgence très fréquemment rencontrée en oncohématologie. Elle est définie selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) par l'association de deux critères :

-Une fièvre, définie comme une élévation de la température corporelle supérieure ou égale à 38,3 °C ou une température corporelle mesurée supérieure ou égale à 38 °C à deux reprises et à au moins une heure d'intervalle.

-Une neutropénie, c'est-à-dire un nombre absolu de PNN inférieur ou égal à 500 élément/mm<sup>3</sup>, ou inférieur à 1000 élément/mm<sup>3</sup> avec diminution prévisible à 500 élément/mm<sup>3</sup> ou moins dans les 48 heures.

L'examen clinique bien que généralement jugé pauvre et restreint à la recherche de la fièvre et des signes de sepsis, permet d'identifier des foyers infectieux et de diriger la réalisation d'examens complémentaires dans certains cas.

Les patients peuvent présenter plusieurs épisodes de neutropénies fébriles au cours de leur traitement.

Les bactéries restent les pathogènes les plus souvent identifiés, et l'utilisation d'antibiotiques pendant la phase de neutropénie, dans le but de réduire les épisodes infectieux et fébriles pourrait être séduisante, mais cette pratique, présente des risques de toxicité, d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Actuellement, l'antibioprophylaxie de routine en cas de neutropénie n'est pas recommandée.

Les épisodes de neutropénie fébrile sont surtout observés après les cures COPADM et CYVE. [63]

Les précurseurs des lignées leucocytaires sont particulièrement sensibles à la chimiothérapie, ce qui explique la fréquence des neutropénies. L'administration des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) s'est avérée efficace pour réduire l'incidence de neutropénie induite par la chimiothérapie, la durée d'hospitalisation, le délai de rétablissement de la fièvre et / ou l'utilisation d'antibiotiques chez les patients recevant une chimiothérapie standard et intensive. [91]

## **2- Complications métaboliques :**

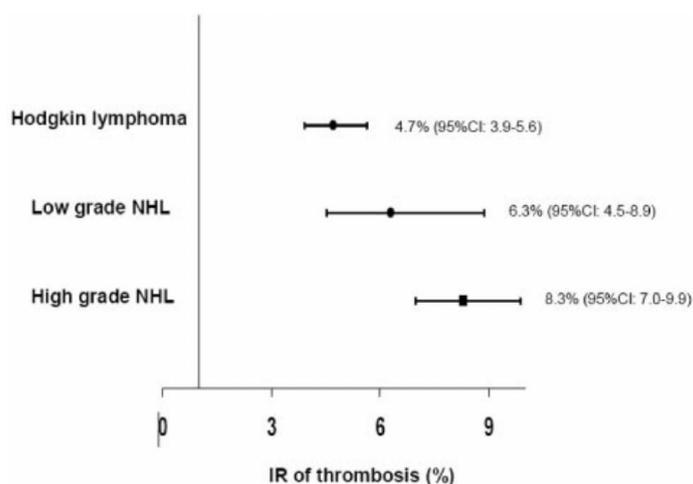
En France, l'utilisation de l'urate oxydase en préventif, aboutit à des incidences de dialyse liées à un SLT inférieures à 3% , ce qui présente un avantage clinique majeur,

car la poursuite ou la reprise de la chimiothérapie est d'une importance primordiale dans le traitement des formes avec grande masse tumorale. [92]

Dans notre série, 42,10% ont présenté un SLT.

### 3- Complications Thrombo-emboliques:

Le lien entre lymphome et thrombose est établi, surtout ceux atteints de NHL à un stade avancé. Cependant jusqu'à présent, aucune indication claire n'a été fournie concernant la nécessité de prévenir les événements thrombotiques. [93]



**Figure 45 . Taux d'incidence des événements thrombotiques pour les principaux sous-types de lymphome.**

Dans une méta-analyse publiée en 2012 dans la revue Blood par l'American Society of Hematology, Les thromboses concernaient le territoire veineux plutôt qu'artériel, ce qui a également été observé dans notre série. [94]

#### **4- Complications hépatiques :**

Le méthotrexate haute dose est fréquemment responsable d'une hépatotoxicité, se manifestant par une cytolyse, le plus souvent transitoire et réversible. Une vérification des fonctions hépatique et rénale avant et au décours d'une cure de méthotrexate est recommandée en raison du risque de dysfonction hépatique et d'altération de la fonction rénale.

L'administration de méthotrexate haute dose est systématiquement associée à des mesures préventives, visant à diminuer sa concentration en remontant le taux de folate avec l'acide folinique, favoriser son élimination rapide par une hyperhydratation alcaline, et/ou antagoniser son action sur les cellules normales par de la carboxypeptidase (glucarpidase). [95] Cette approche a montré une évolution favorable avec résolution de la cytolyse hépatique chez nos cinq patients.

A noter que le méthotrexate est un antimétabolite hautement tératogène et foetotoxique, Une stratégie décrite consiste à retarder son administration jusqu'à la période post-partum. [96]

#### **5- Survie:**

Les résultats de traitement chez 54 patients américains, publiés dans le NEJM, montrent une survie à deux ans de 54 %, similaire à celle observée en Afrique. [97]

Une amélioration de la survie à 5 ans a été constatée aux États-Unis au cours de la période 2002-2008 par rapport à 1973-2001, passant de 43% à 56% [98].

En France, la survie à 5 ans pour les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 était de 68%. [99]

La survie au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire est de 80%, dans notre étude, la survie était similaire, avec un taux de 78 %

# CONCLUSION

Le lymphome de Burkitt, caractérisé par une croissance tumorale rapide et une atteinte extra-ganglionnaire fréquente, présente trois formes : sporadique, endémique, et liée à l'immunodéficience. Son incidence ainsi que sa présentation clinique varient selon chaque forme. La prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire, et le bilan d'extension repose sur la biologie et l'imagerie, qui est d'une grande utilité.

Les grands événements de l'oncogénèse sont actuellement mieux connus, avec de nombreux facteurs interagissant étroitement. Pratiquement tous les cas de lymphome de Burkitt présentent une translocation impliquant MYC. Les progrès thérapeutiques des dernières années démontrent que la guérison est un objectif réaliste.

L'utilisation d'une chimiothérapie combinée de courte durée et de haute intensité a considérablement amélioré les résultats du traitement. L'efficacité de la chimiothérapie a permis d'abandonner la chirurgie et la radiothérapie, qui étaient à l'origine de séquelles importantes chez les enfants. Notre étude n'a fait que confirmer ces résultats avec un taux de rémission complète arrivant à 74% , tandis que le taux de décès était de 21% et seulement 5% des patients ont présenté une progression de la maladie.

L'association de la chimiothérapie avec des anticorps monoclonaux, comme le Rituximab, est une nouvelle perspective thérapeutique prometteuse, à la lumière des résultats récents chez les adultes âgés. Toutefois, l'efficacité des thérapies doit être contrebalancée par le risque de mortalité lié au traitement.

Pour les formes chimiorésistantes, des sous-types moléculaires ont été identifiés, pouvant avoir des susceptibilités thérapeutiques spécifiques. Une meilleure compréhension de la base biologique de la résistance au traitement est nécessaire pour aller au-delà de la chimiothérapie traditionnelle, en explorant de nouveaux inhibiteurs de voies et des immunothérapies.

Les progrès thérapeutiques ont donc transformé le lymphome de Burkitt en une maladie presque totalement curable, avec un taux de survie atteignant 80 % dans notre étude. Cependant, une attention continue doit être portée à l'amélioration des traitements et à la gestion des risques associés.

# ANNEXES

<b>Index de performance (PS) de l'OMS</b>	
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant



Nom :	Poids :	Cure n° <u>1</u>
Prénom :	Taille :	Type : RCODOX_(Lymphome de Burkitt)
IP :	SC :	Date :

1. **HYDRATATION** : SS 0.9 % 500 cc  $\Delta$  + SG 5% 500 CC +2g Nacl+1g kcl / 1Heure  $\Delta$  **paracétamol** : 1000 mg per  $\Delta$   
 2. **PREMEDICATION** : a. **Antémétique** : ONSET 8mg ds 100cc de SG 5% en 30 min  $\Delta$  b. **Solumédrol** : 40mg  $\Delta$  c. **atarax 1 cp**  $\Delta$

Médicament en DCI	posologie	Dose	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17			
<b>RITUXIMAB</b>	375mg/m2	mg	Sur 5h en 500 cc de ss 9%	$\Delta$							$\Delta$												
<b>DOXORUBICINE</b>	50MG/M2	mg	100MG SG5 %EN 30MIN	$\Delta$																			
<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	800MG /M2	mg	500 MG SG5%EN02H	$\Delta$	$\Delta$																		
<b>UROMETEXAN</b>		mg	100MG SG 5% EN 15 MIN	$\Delta$ $\Delta$ H0 $\Delta$ H3 $\Delta$ H6		$\Delta$ $\Delta$ H0 $\Delta$ H3 $\Delta$ H6																	
<b>VINCRISTINE</b>	1.4MG/M2(max02mg)	mg	IVL	$\Delta$							$\Delta$												
<b>METHOTREXATE</b>	3000MG/M2		SUR 24H										$\Delta$										
<b>FOLINATE DE CALCIUM</b>	100MG/6H		Débuter à H36											$\Delta\Delta$ $\Delta\Delta$	$\Delta\Delta$ $\Delta\Delta$	$\Delta\Delta$ $\Delta\Delta$	$\Delta\Delta$ $\Delta\Delta$						
<b>IT CYTARABINE</b>	50MG		IT	$\Delta$		$\Delta$																	
<b>G CSF</b>	30 MUI	30MU	SC																$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$
<b>REHYDRATATION</b>	250CC de SS0.9% en 30 min + SB 14% 250cc en 30																						



ROYAUME DU MAROC  
 MINISTERE DE LA SANTE  
 CENTRE HOSPITALIER HASSAN II

SERVICE DE MEDECINE INTERNE

Traitement antimétabolique :

Nom :	Poids :	Cure n°
Prénom :	Taille :	Type : R-DaEPOCH
IP :	SC :	Date :

1. **HYDRATATION** : SS 0.9 % 500 cc  $\Delta$  + SG 5% 500 CC +2g Nacl+1g kcl / 1Heure  $\Delta$  **paracétamol** : 1000 mg per  $\Delta$   
 2. **PREMEDICATION** : a. **Antémétique** : ONSET 8mg ds 100cc de SG 5% en 30 min  $\Delta$  b. **Solumédrol** : 40mg  $\Delta$  c. **atarax 1 cp**  $\Delta$

SHEMA DE CHIMIO	Dates																						
	Dose	mg	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20
<b>RITUXIMAB</b>	375 MG	mg	-	$\Delta$																			
<b>ETOPOSIDE</b>	50MG/M2	mg	Dans une poche /24H	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$																
<b>DOXORUBICINE</b>	10MG/M2	mg	Dans une poche /24H	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$																
<b>VINCRISTINE</b>	0.4MG/M2	mg	Dans une poche /24H	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$																
<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	750MG/M2	mg	Dans 500CC DE SG5% EN 2H						$\Delta$														
<b>prednisone</b>	60MG/M2	mg	cp	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$																
<b>GCF</b>	0.5 MUI/KG/									$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$	$\Delta$									
<b>REHYDRATATION</b>	SS 0.9 % 500 cc																						



ROYAUME DU MAROC  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
CENTRE HOSPITALIER HASSAN II

SERVICE DE MEDECINE INTERNE

**Traitement antimitotique :**

Nom : <b>MAMMA EL MELOUANY</b>	Poids : 67kg Taille : 1.60 m SC : 1.71	Cure n° : 1
IP : 1 680 381		Type : <b>COP+PL BURKITT</b>
		Date : 06/10/2023

- HYDRATATION :** SS 0.9%  $\Delta$  + SG 5% 500 CC +2g Nacl+1g kcl / 1Heure  $\Delta$
- PREMEDICATION :** a. **Antiémétique :** ONSET 8mg ds 100cc de SG 5% en 30 min  $\Delta$  b. **Solumédrol :**  $\Delta$  c. **atarax**  $\Delta$

SHEMA DE CHIMIO	Dose	Voie	Dates																					
			06/10	07/10	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20
<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	300mg/m2 Soit: 513	500cc SG5% EN 2H	$\Delta$																					
<b>VINCRIStINE</b>	2MG	IVL	$\Delta$																					
<b>PREDNISONE</b>	60MG/m2 Soit :102	YO	$\Delta$																					
<b>PL : MTX</b>	15mg		$\Delta$																					
<b>DEPOM2DROL</b>	40mg																							
<b>REHYDRATATION</b>	SS 0.9% + SB 14%° 250 cc en 30 min																							

**CLASSIFICATION DE MURPHY**

**Stade 1 :** Atteinte d'un groupe ganglionnaire unique, ou tumeur unique extra lymphatique à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen

**Stade 2 :** Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Une ou deux tumeurs extra lymphatiques avec ou sans envahissement ganglionnaire régional, d'un seul côté du diaphragme. Une tumeur digestive primitive localisée (ie complètement réséquable par une chirurgie limitée) sans ou avec seulement l'atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique et complètement réséquée.

**Stade 3 :** Deux tumeurs extra lymphatiques ou plus de part et d'autre du diaphragme. Deux groupes ganglionnaires ou plus de part et d'autre du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques. Toutes les tumeurs étendues primitives intra abdominales.

**Stade 4 :** Toute(s) tumeur(s) extra lymphatique(s) et/ou ganglionnaire(s) s'accompagnant d'un envahissement de la moelle osseuse et/ou du système nerveux central.

**CLASSIFICATION D'ANN ARBOR**

**Stade I :** Atteinte d'un ganglion (I) ou d'un seul site extra ganglionnaire (IE).

**Stade II :** Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou d'une aire ganglionnaire et d'un site extra ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (IIE).

**Stade III :** Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires, de part et d'autre du diaphragme (III) avec éventuellement atteinte d'un site extra-ganglionnaire (IIIE).

**Stade IV :** Atteinte diffuse d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire.

# RESUMES

## RESUME

### Introduction :

Le lymphome de Burkitt constitue une hémopathie maligne appartenant au groupe de lymphome non hodgkinien de phénotype B. Il s'agit d'un lymphome agressif se présentant de façon endémique en Afrique et de façon sporadique au reste du monde.

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique de ce type de lymphome.

### Matériel et méthodes :

C'était une étude rétrospective réalisée au sein du service de médecine Interne et d'Onco-Hématologie du CHU Hassan II de Fès sur une période de huit ans, entre 2016 et 2024, portant sur 19 patients présentant un lymphome de Burkitt.

### Résultats :

- La médiane d'âge était de 34 ans (16-64 ans) et le sexe ratio F/H était de 1.7
- Les manifestations ORL étaient le principal signe d'appel, retrouvées chez 58% de nos patients.
- Le diagnostic a été confirmé par étude anatomopathologique, l'immunohistochimie constitue un complément indispensable afin d'éliminer les

diagnostics différentiels : le CD20 a été exprimé dans 100% des cas, le CD10 dans 84% des cas, Bcl6 dans 57% des cas, et le Bcl2 est négatifs dans 100% des cas.

-Le bilan d'extension a été systématiquement fait, comprenant obligatoirement: un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, une ponction lombaire et une biopsie ostéo médullaire.

- Selon la classification de Murphy, nos malades étaient principalement classés stade III (37%) et stade IV (26%) et stade II (21%). 68% appartenaient au groupe thérapeutique B.

- Le traitement de 1ère lignée a fait appel au protocole LMB chez 84% de nos patients en association avec une immunothérapie à base de Rituximab, avec une bonne réponse (rémission complète) estimée à 81%.

- les autres protocoles utilisés étaient le RCODOX et RDAEPOCH.

- Le décès est survenu chez 4 patients (21%), la survie globale est de 78%.

### Discussion :

Les résultats épidémiologiques, cliniques, paracliniques et pronostiques de cette étude restent pertinents au vu des nombreuses similarités avec ceux retrouvés dans la littérature .

Toutefois notre échantillon est assez réduit pour pouvoir émettre à partir de celui-ci une statistique significative.

## **ABSTRACT**

### Introduction:

Burkitt lymphoma is a malignant hematological disease belonging to the group of B-cell non-Hodgkin lymphomas. It is an aggressive lymphoma, presenting endemically in Africa and sporadically in the rest of the world. The aim of our study was to evaluate the epidemiological, clinical, paraclinical, evolutionary, and therapeutic profile of this type of lymphoma.

### Materials and Methods:

This was a retrospective study conducted within the Internal Medicine and Onco-Hematology Department of the CHU Hassan II in Fez over a period of eight years, from 2016 to 2024, involving 19 patients with Burkitt lymphoma.

### Results:

- The median age was 34 years (range 16-64 years), and the female-to-male sex ratio was 1.7.
- ENT manifestations were the main presenting signs, found in 58% of our patients.
- The diagnosis was confirmed by histopathological study, with immunohistochemistry serving as an essential complement to rule out differential diagnoses: CD20 was expressed in 100% of cases, CD10 in 84%, Bcl6 in 57%, and Bcl2 was negative in 100% of cases.

- The staging workup was systematically performed, including a cervical-thoracic-abdominal-pelvic CT scan, lumbar puncture, and bone marrow biopsy.
- According to the Murphy classification, our patients were mainly classified as stage III (37%), stage IV (26%), and stage II (21%). 68% belonged to therapeutic group B.
- First-line treatment involved the LMB protocol in 84% of our patients, combined with Rituximab-based immunotherapy, with a good response (complete remission) estimated at 81%.
- Other protocols used were RCODOX and RDAEPOCH.
- Death occurred in 4 patients (21%), with an overall survival rate of 78%.

#### Discussion:

The epidemiological, clinical, paraclinical, and prognostic results of this study remain relevant given the many similarities with those found in the literature. However, our sample size is quite small to draw significant statistical conclusions from it.

## ملخص

### مقدمة:

ليمفوما بيركيت هو ورم دموي خبيث ينتمي إلى مجموعة الليمفوما اللاهودجكينية من النمط الظاهري ب وهو نوع عدواني من الليمفوما يتواجد بكثرة في أفريقيا وبشكل متفرق في بقية أنحاء العالم. يهدف عملنا إلى تقييم الملف الوبائي، السريري، التطوري والعلاجي لهذا النوع من الليمفوما.

### المواد والأساليب:

كانت هذه دراسة استيعابية أجريت ضمن قسم الطب الباطني والأورام الدموية بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني على مدى ثماني سنوات، من 2016 إلى 2024، شملت 19 مريضاً يعانون من ليمفوما بيركيت.

### النتائج :

- كان متوسط عمر مرضانا هو 34 عاماً) نطاق 16-64 عاماً)، ونسبة الجنس F/M كانت 1.7.
- كانت المظاهر الأنفية والأذنية والحنجرية هي العلامة الرئيسية، ووجدت في 58% من مرضانا
- تم تأكيد التشخيص من خلال الدراسة التشريحية المرضية، مع كون الفحص المناعي النسيجي مكماً لا غنى عنه لاستبعاد التشخيصات التفاضلية: تم التعبير عن CD20 في 100% من الحالات، و CD10 في 84%، و Bcl6 في 57%، وكان Bcl2 سلبياً في 100% من الحالات.
- تم إجراء تقييم الامتداد بشكل منهجي، بما في ذلك التصوير المقطعي المحوري الرقبي والصدر والبطن والحوض، البزل القطني وخزعة نخاع العظم.
- وفقاً لتصنيف ميرفي، كانت معظم الحالات في المرحلة الثالثة (37%)، المرحلة الرابعة (26%)، والمرحلة الثانية 68%. (21%) كانوا ينتمون إلى المجموعة العلاجية ب.
- تضمن العلاج الأولي بروتوكول LMB في 84% من مرضانا، مدمجاً مع العلاج المناعي القائم على ريتوكسيماب، مع استجابة جيدة) شفاء كامل (مقدرة بـ 81%
- البروتوكولات الأخرى المستخدمة كانت RDAEPOCH و RCODOX.
- حدثت الوفاة لدى 4 مرضى (21%)، وكان متوسط البقاء 78%.

مناقشة

وجدنا أوجه تشابه بين نتائجنا ونتائج الدراسات الأخرى .

إلا أن العينة كانت ربما صغيرة لإصدار نتائج إحصائية مهمة منها .

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Feuillard et M. Raphaël,  
« Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques », *Hématologie*, vol. 6, n° 5, p. 345-59, déc. 2000.
- [2] V. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, et Y. Vasstezky,  
« Lymphome de Burkitt », *EMC – Hématologie*, vol. 7, n° 4, p. 1-11, nov. 2012.
- [3] M. Harif *et al.*,  
« Traitement des cancers de l'enfant en Afrique : résultats préliminaires du groupe francoafricain d'oncologie pédiatrique », *Archives de Pédiatrie*, vol. 12, n° 6, p. 851-853, juin 2005.
- [4] « M0212020.pdf ». Consulté le: 25 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/29735/M0212020.pdf?sequence=1>
- [5] J. Gough,  
« Significance of a 'starry sky' in lymphosarcomata in Britain », *Journal of Clinical Pathology*, vol. 20, n° 4, p. 578-580, juill. 1967.
- [6] J. Crombie et A. LaCasce,  
« The treatment of Burkitt lymphoma in adults », *Blood*, vol. 137, n° 6, p. 743-750, févr. 2021.
- [7] C. Sebban *et al.*,  
« INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Direction de la Recherche Thérapeutique ».
- [8] P. Berche et J.-J. Lefrère,  
« La quête du docteur Denis Burkitt », *Hématologie*, vol. 16, n° 1, p. 24-28, janv. 2010,
- [9] F. B. Sall *et al.*  
« Rôle des facteurs infectieux et environnementaux dans l'oncogenèse du

Lymphome de Burkitt endémique ».

[10] B. Hoffman et D. A. Liebermann,

« Apoptotic signaling by c-MYC », *Oncogene*, vol. 27, n° 50, p. 6462-6472, oct. 2008.

[11] C. V. Dang, K. A. O'Donnell, K. I. Zeller, T. Nguyen, R. C. Osthus, et F. Li,

« The c-Myc target gene network », *Seminars in Cancer Biology*, vol. 16, n° 4, p. 253-264, août 2006.

[12] J. A. Nilsson et J. L. Cleveland,

« Myc pathways provoking cell suicide and cancer », *Oncogene*, vol. 22, n° 56, p. 9007-9021, déc. 2003.

[13] M. Schuhmacher *et al.*

« Control of cell growth by c-Myc in the absence of cell division », *Current Biology*, vol. 9, n° 21, p. 1255-1258, nov. 1999.

[14] M. Mihara *et al.*

« p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria », *Mol Cell*, vol. 11, n° 3, p. 577-590, mars 2003.

[15] B. W. Cherney *et al.*

« Role of the p53 tumor suppressor gene in the tumorigenicity of Burkitt's lymphoma cells », *Cancer Res*, vol. 57, n° 12, p. 2508-2515, juin 1997.

[16] G. W. Kafuko et D. P. Burkitt,

« Burkitt's lymphoma and malaria », *Intl Journal of Cancer*, vol. 6, n° 1, p. 1-9, juill. 1970.

[17] N. Mutalima *et al.*

« Associations between Burkitt Lymphoma among Children in Malawi and Infection with HIV, EBV and Malaria: Results from a Case-Control Study », *PLoS ONE*, vol. 3, n°

6, p. e2505, juin 2008.

[18] D. Donati *et al.*

« Identification of a Polyclonal B-Cell Activator in *Plasmodium falciparum* », *Infect Immun*, vol. 72, n° 9, p. 5412-5418, sept. 2004.

[19] K. Ulrich,

« MAKWA (NON-STERILE SKIN CAUTERISATION) AS CAUSE OF TETANUS ».

[20] F. Mizuno, S. Koizumi, T. Osato, J. O. Kokwaro, et Y. Ito,

« Chinese and African Euphorbiaceae plant extracts: Markedly enhancing effect on Epstein-Barr virus-induced transformation », *Cancer Letters*, vol. 19, n° 2, p. 199-205, juin 1983.

[21] J. Orem, E. K. Mbidde, B. Lambert, S. de Sanjose, et E. Weiderpass,

« Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology », vol. 7, n° 3, 2007.

[22] R. Accardi *et al.*,

« The mycotoxin aflatoxin B1 stimulates Epstein-Barr virus-induced B-cell transformation in *in vitro* and *in vivo* experimental models », *CARCIN*, vol. 36, n° 11, p. 1440-1451, nov. 2015.

[23] K. Booth, D. P. Burkitt, D. J. Bassett, R. A. Cooke, et J. Biddulph,

« Burkitt lymphoma in Papua, New Guinea. », *Br J Cancer*, vol. 21, n° 4, p. 657-664, déc. 1967.

[24] D. Burkitt,

« A "Tumour Safari" in East and Central Africa », *Br J Cancer*, vol. 16, n° 3, p. 379-386, sept. 1962.

[25] R. Rochford et A. M. Moormann,

« Burkitt's Lymphoma », in *Epstein Barr Virus Volume 1*, vol. 390, C. Münz, Éd., in

Current Topics in Microbiology and Immunology, vol. 390. , Cham: Springer  
International Publishing, 2015, p. 267-285.

[26] J. Ziegler,

« OUTBREAK OF BURKITT'S-LIKE LYMPHOMA IN HOMOSEXUAL MEN », *The Lancet*,  
vol. 320, n° 8299, p. 631-633, sept. 1982.

[27] J. EMERLE *et al.*

« LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENFANT EN AFRIQUE TRAVAUX DU GROUPE  
FRANCO-AFRICAIN D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE », janv. 2007.

[28] « 2018 FMPM.pdf ».

[29] « Roschewski et al. – 2022 – Burkitt's Lymphoma.pdf ».

[30] V. Ribrag et J. Bosq,

« Lymphomes de Burkitt », *EMC – Hématologie*, vol. 1, n° 1, p. 1-9, janv. 2006.

[31] M. Dozzo *et al.*, « Burkitt lymphoma in adolescents and young adults:  
management challenges », *AHMT*, vol. Volume 8, p. 11-29, déc. 2016.

[32] S. Naik, K. Tayapongsak, K. Robbins, C. K. Manavi, M. J. Pettenati, et D. D. Grier,  
« Burkitts Lymphoma Presenting as Late-Onset Posttransplant Lymphoproliferative  
Disorder following Kidney and Pancreas Transplantation: Case Report and Review of  
the Literature », *Case Rep Oncol*, vol. 6, n° 1, p. 6-14, 2013.

[33] C. Bellier, M. Khellaf, O. Lambotte, et B. Godeau,

« Lymphome de Burkitt au cours d'un lupus systémique traité par  
immunosuppresseurs. À propos d'un cas », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 27,  
n° 3, p. 244-247, mars 2006.

[34] J. Said, M. Lones, et S. Yea,

« Burkitt Lymphoma and MYC: What Else Is New? », *Advances in Anatomic  
Pathology*, vol. 21, n° 3, p. 160-165, mai 2014.

[35] A. Bernheim, S. Toujani, et P. Dessen,

« Du caryotype au séquençage GWS dans le lymphome de Burkitt », *Annales de Pathologie*, vol. 32, n° 5, p. S46-S47, nov. 2012.

[36] Y. Tsutsumi, S. Yanagita, K. Ohshima, et M. Tachibana, « Adult Nodal Burkitt Lymphoma Forming Nodular Architectures », *Cureus*, oct. 2021.

[37] S. Mulé,

*IRM corps entier*. Elsevier Health Sciences, 2023.

[38] Z. Sayad, O. Hamidi, A. Habimana, S. Benazzou, et M. Boulaadas,

« Lymphome de Burkitt mandibulaire: à propos d'un cas et revue de la littérature », *Int J Med Rev Case Rep*, n° 0, p. 1, 2021.

[39] admin, « Classification OMS des hémopathies lymphoïdes », Lymphoma Care. Consulté le: 20 octobre 2024.

[40] E. Campo *et al.*

« The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee », *Blood*, vol. 140, n° 11, p. 1229, sept. 2022.

[41] K. Leroy,

« Les lymphomes dits « Burkitt-like » constituent-ils une entité à part, une forme variante de lymphome de Burkitt ou de lymphome diffus à grandes cellules B? », *Hématologie*, vol. 7, n° 5, déc. 2001, Consulté le: 20 octobre 2024.

[42] M. S. Abdelhafidh,

« PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/11/2023 ».

[43] A.-S. Vasseur et A.-S. Moreau,

« Analyse et critique des recommandations britanniques 2015 de prise en charge du syndrome de lyse tumorale de l'adulte », *Méd. Intensive Réa*, juin 2017.

[44] G. Harifi, N. Chérif Idrissi, A. Ousehal, S. Ait Ben Ali, B. Belaabidia, et S. El Hassani, « Compression médullaire révélatrice d'un lymphome de Burkitt chez un adulte », *La Presse Médicale*, vol. 38, n° 11, p. 1698-1700, nov. 2009.

[45] A. Bosly,  
« Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes », *Réanimation*, vol. 15, n° 4, p. 270-277, août 2006.

[46] J. A. Barnes *et al*,  
« Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis », *Annals of Oncology*, vol. 22, n° 8, p. 1859-1864, août 2011.

[47] K. A. Blum, G. Lozanski, et J. C. Byrd,  
« Adult Burkitt leukemia and lymphoma », *Blood*, vol. 104, n° 10, p. 3009-3020, nov. 2004.

[48] A. Broccoli *et al*.  
« The Treatment of Burkitt Lymphoma with the Berlin-Frankfurt-Münster Protocol with Rituximab and Autologous Transplantation », *Blood*, vol. 142, n° Supplement 1, p. 6290-6290, nov. 2023.

[49] C. Bonnet, B. D. Prijck, et M. Lejeune,  
« Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012 », *Revue Médicale Suisse*, 2012.

[50] S. Sander *et al*.,  
« Synergy between PI3K Signaling and MYC in Burkitt Lymphomagenesis », *Cancer Cell*, vol. 22, n° 2, p. 167-179, août 2012.

[51] A. C. Wilke *et al*.  
« SHMT2 inhibition disrupts the TCF3 transcriptional survival program in Burkitt

lymphoma », *Blood*, vol. 139, n° 4, p. 538-553, janv. 2022.

[52] W. Zhang *et al.*

« Early response observed in pediatric patients with relapsed/refractory Burkitt lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells », *Blood*, vol. 135, n° 26, p. 2425-2427, juin 2020.

[53] C. Pighi *et al.*

« Frequent mutations of FBXO11 highlight BCL6 as a therapeutic target in Burkitt lymphoma », *Blood Advances*, vol. 5, n° 23, p. 5239-5257, déc. 2021.

[54] R. Schmitz *et al.*

« Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics », *Nature*, vol. 490, n° 7418, p. 116-120, oct. 2012.

[55] « Registre\_des\_Cancers\_de\_la\_Region\_du\_Grand\_Casablanca\_2013-2017.pdf ».

Consulté le: 4 novembre 2024.

[56] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens », Infocancer. Consulté le: 21 octobre 2024.

[57] « 91-23.pdf ».

[58] Z. Bouchbika *et al.*, « Cancer incidence in Morocco: report from Casablanca registry 2005-2007 », *Pan Afr Med J*, vol. 16, 2013.

[59] S. M. Mbulaiteye et S. S. Devesa,

« Burkitt Lymphoma Incidence in Five Continents », *Hemato*, vol. 3, n° 3, Art. n° 3, sept. 2022.

[60] E. S. Robertson, Éd., *Burkitt's Lymphoma*. New York, NY: Springer New York, 2013.

[61] W. Mburu, S. S. Devesa, D. Check, M. S. Shiels, et S. M. Mbulaiteye,

« Incidence of Burkitt lymphoma in the United States during 2000 to 2019 »,

*International Journal of Cancer*, vol. 153, n° 6, p. 1182-1191, 2023.

[62] B. Kouakou *et al.*, « Étude rétrospective rapportant 20 cas de lymphome de Burkitt de localisation ovarienne pris en charge au CHU de Yopougon en Côte d'Ivoire », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 3, p. 275-278, mars 2019.

[63] « 2022 FMPF.pdf ».

[64] « MS2212022-3.pdf ».

[65] A. Ségbéna *et al.*

« LE LYMPHOME DE BURKITT AU TOGO Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif », janv. 1997.

[66] « bc56c2793b173536438ce44479ea0b83.pdf ».

[67] A. H. Mimery, J. Jabbour, B. Sykes, E. MacDermid, M. Al-Askari, et S. De Clercq, « Burkitt Leukemia Presenting as Acute Appendicitis: A Case Report and Literature Review », *Am J Case Rep*, vol. 21, janv. 2020.

[68] V. Ribrag et J. Bosq,

« Lymphomes de Burkitt », *EMC – Hématologie*, vol. 1, n° 1, p. 1-9, janv. 2006.

[69] M. Boubbou, Z. Souirti, M. Maaroufi, M. F. Belahsen, et S. Tizniti,

« Lymphome de Burkitt des sinus caverneux », *Feuillets de Radiologie*, vol. 53, n° 5, p. 291-294, oct. 2013.

[70] Y. Ladjadj *et al.*

« Abdominal Burkitt-type lymphomas in Algeria », *Br J Cancer*, vol. 49, n° 4, p. 503-512, avr. 1984.

[71] « 2023 FMPF.pdf ».

[72] T. Abdoulaye,

« ASPECTS ÉCHOGRAPHIQUE MORPHOLOGIQUE ET STRUCTURAL DE LA RATE AU COURS DU LYMPHOME DE BURKITT ENDÉMIQUE. TOURÉ A.1, COULIBALY A.1, DANHO

C.2, N'GBESSO R.D.3, KEITA A.K.4 », vol. 9, 2007.

[73] C. Rapp, F. Simon, X. Nicolas, et P. Jeandel,

« Les atteintes osseuses au cours des tumeurs endémiques viro-induites : exemples de la maladie de Kaposi et du lymphome de Burkitt », *Revue du Rhumatisme*, vol. 70, n° 2, p. 171-177, févr. 2003.

[74] K. Magri, D. Riethmuller, et R. Maillet,

« Lymphome de Burkitt pelvien simulant un cancer de l'ovaire », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 35, n° 3, p. 280-282, mai 2006.

[75] H. N. Rakoto-Ratsimba, H. J. C. Razafimahandry, L. H. Samison, H. S. B. Rakotomalala, et A. Ranaivozanany,

« Une observation de lymphome de Burkitt à localisation anale », *Annales de Chirurgie*, vol. 128, n° 4, p. 265-267, mai 2003.

[76] C. Velter *et al.*

« Localisation cutanée de lymphome de Burkitt : 3 cas et revue de la littérature », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 141, n° 12, p. S392, déc. 2014.

[77] M. Marion, A. F. Derache, J. F. Mosnier, S. Ploteau, F. Rialland, et C. Thomas,

« SFCE P-09 – Lymphomes à présentation mammaire initiale chez deux adolescentes », *Archives de Pédiatrie*, vol. 21, n° 5, p. 365, mai 2014.

[78] « 2022 FMPF.pdf ».

[79] G. V. Yao *et al.*,

« Diagnostic des lymphomes pédiatriques après cytoponction à Abidjan : évaluation de la fiabilité de l'examen cytologique en comparaison avec l'étude du réarrangement de MYC », *Annales de Pathologie*, vol. 32, n° 1, p. 14-18, févr. 2012.

[80] N. Cherradi *et al.*,

« Le lymphome de Burkitt chez l'enfant : expérience du service d'anatomie pathologique de l'hôpital d'Enfants de Rabat-Maroc », *Annales de Pathologie*, vol. 31, n° 5, p. S189-S190, nov. 2011.

[81] O. Graoui, S. Marouane, S. Zamiaty, S. Faez, et B. Oukkache, « The diagnostic value of fine needle aspiration cytology in hematology: A study of 40 cases », *Annales de biologie clinique*, vol. 71, p. 39-42, févr. 2013,.

[82] E. Carrillo-Cruz *et al.*, « Role of 18F- FDG - PET / CT in the management of Burkitt lymphoma », *European J of Haematology*, vol. 94, n° 1, p. 23-30, janv. 2015, doi: 10.1111/ejh.12284.

[83] B. Dupas, K. Augeul-Meunier, E. Frampas, C. Bodet-Milin, T. Gastinne, et S. Le Gouill

« Bilan d'extension et suivi dans le traitement des lymphomes », *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, vol. 94, n° 2, p. 150-163, févr. 2013.

[84] « M0212020.pdf ».

[85] Kouame Kouame,

« Valeurs pronostiques de la Beta 2 microglobuline et de la L.D.H. dans le lymphome de Burkitt », 2004, Consulté le: 29 novembre 2024.

[86] J. C. Arseneau, G. P. Canellos, P. M. Banks, C. W. Berard, H. R. Gralnick, et V. T. DeVita, « American Burkitt's lymphoma: A clinicopathologic study of 30 cases », *The American Journal of Medicine*, vol. 58, n° 3, p. 314-321, mars 1975.

[87] « ho1218Gastwirt-1.pdf ».

[88] C. Patte *et al.*

« 7 Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: Experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults », *Baillière's Clinical Haematology*, vol. 7, n°

2, p. 339-348, juin 1994.

[89] G. M. Mead *et al.*

« An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study », *Annals of Oncology*, vol. 13, n° 8, p. 1264-1274, août 2002.

[90] G. M. Mead *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*, vol. 112, n° 6, p. 2248-2260, sept. 2008.

[91] « 178-19-2.pdf ».

[92] C. Patte *et al.*

« Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol », *Annals of Oncology*, vol. 13, n° 5, p. 789-795, mai 2002.

[93] V. Caruso *et al.*

« Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events », *Blood*, vol. 115, n° 26, p. 5322-5328, juill. 2010.

[94] V. Caruso *et al.*,

« Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events », *Blood*, vol. 115, n° 26, p. 5322-5328, juill. 2010,

[95] S. C. Howard, J. McCormick, C.-H. Pui, R. K. Buddington, et R. D. Harvey,

« Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate », *The Oncologist*, vol. 21, n° 12, p. 1471-1482, déc. 2016.

[96] A. Stang, P. Schwärzler, S. Schmidtke, E. Tolosa, et R. Kobbe,

« Successful Immunochemotherapy for Burkitt Lymphoma During Pregnancy as a Bridge to Postpartum High-Dose Methotrexate Therapy: A Case Report and Review of the Literature », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 20, n° 6, p. e284-e290, juin 2020, doi: 10.1016/j.clml.2019.12.012.

[97] J. L. Ziegler,

« Treatment Results of 54 American Patients with Burkitt's Lymphoma Are Similar to the African Experience », *N Engl J Med*, vol. 297, n° 2, p. 75-80, juill. 1977.

[98] L. J. Costa, A. C. Xavier, A. E. Wahlquist, et E. G. Hill,

« Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases », *Blood*, vol. 121, n° 24, p. 4861-4866, juin 2013.

[99] « Survie France.pdf ».



أطروحة رقم 25/039

سنة 2025

**سرطان الغدد اللمفاوية بوركيت:**  
تجربة مصلحة الطب الباطني وأمراض الدم السريرية  
بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

**الأطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/17

**من طرف**

السيدة اليوسفي مريم  
المزدادة في 05 ماي 2000 بفاس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات المفتاحية**

سرطان الغدد اللمفاوية بوركيت - اللا هودجكينية - العلاج الكيميائي المتعدد

**اللجنة**

السيدة براضي غزلان ..... الرئيس

أستاذة التعليم العالي في الطب الباطني وسرطان الدم

السيدة علمي دريدب نفيسة ..... المشرف

أستاذة مبرزة في أمراض الدم السريرية

السيدة خمار زينب ..... أعضاء

أستاذة التعليم العالي في الطب الباطني وسرطان الدم

السيدة حماس نوال ..... أعضاء

أستاذة التعليم العالي في علم التشريح المرضي

السيدة أولقاسم ..... أعضاء

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

السيدة خوصار إكرام ..... عضو مشارك

أستاذة مساعدة في الطب الباطني