

## RÉFLEXIONS SUR LES RELATIONS EXISTANT ENTRE LE PALUDISME ET LE LYMPHOME DE BURKITT

Par G. CHARMOT (\*), F. RODHAIN et ROZE (J. M.) (\*\*) (\*\*\*) (\*\*\*\*)

Le lymphome de Burkitt (L. B.) est une prolifération monoclonale d'immunoblastes B, comportant un type cellulaire prédominant et caractéristique.

Sa répartition dans le temps et l'espace montre deux faits épidémiologiques remarquables :

- 1) son territoire géographique de prédilection, mais non d'exclusivité, se situe dans certaines régions de l'Afrique Noire et de Nouvelle-Guinée ;
- 2) c'est un cancer de l'enfant, exceptionnel chez l'adulte, avec un maximum de fréquence dans la tranche d'âge de 4 à 7 ans.

Ces deux faits ont conduit à rechercher dans l'environnement tropical l'existence de facteurs, soit étiologiques, soit favorisants.

Ces recherches ont permis d'établir l'existence de deux sortes de relations :

. d'une part entre le L. B. et le virus d'Epstein-Barr (E. B. V.), virus à ADN du groupe des herpès-virus, ubiquitaire et agent de la mononucléose infectieuse ;

. d'autre part, entre le L. B. et le paludisme endémique.

La première sera brièvement rappelée et la deuxième sera commentée, après un rappel de la fréquence du L. B. dans divers pays. Un troisième fait important, clinique et non plus épidémiologique, est la localisation faciale élective des formes tropicales ; il ne sera pas discuté ici (rôle possible des maladies parodontales de l'enfant).

### I. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE. FRÉQUENCE

Les données disponibles ne sont pas d'égale valeur. Souvent, les statistiques de cancérologie mentionnent soit des lymphomes, soit des localisations faciales, sans préciser s'il s'agit ou non de L. B. De plus, le fait que cette tumeur soit rarement biopsiée — à l'inverse d'une adénopathie par exemple — doit faire sous-estimer sa fréquence par les anatomopathologistes. Seules sont fiables les

(\*) Hôpital de l'Institut Pasteur, Paris, Consultation des Maladies Tropicales.

(\*\*) Unité d'Écologie virale, Institut Pasteur de Paris.

(\*\*\*) Pr. agrégé de l'Université, Institut de Géographie.

(\*\*\*\*) Séance du 8 juin 1977.

enquêtes orientées, et encore en se souvenant que les formes à début extra-facial doivent être souvent méconnues.

### 1.1. Afrique tropicale.

Les principales enquêtes portent sur l'Afrique orientale et occidentale (3 bis, 7, 17, 18, 20, 22, 23, 30). Le L. B., dont la répartition est inégale, se voit surtout dans les régions peuplées, humides et chaudes, où la minima reste toujours supérieure à 18° ; c'est dire qu'il n'existe pas au-dessus d'une certaine altitude (barrière du froid) ou qu'il est rare au-delà d'une certaine latitude (barrières d'une saison sèche et fraîche).

L'incidence varie de 0,6 à 7 pour 100.000 enfants âgés de 0 à 15 ans, sans prédilection tribale. Dans les régions d'élection, elle est supérieure à 3, et le L. B. y est le plus fréquent des cancers de l'enfant (60 0/0 à Ibadan et Kampala) et des hémato-sarcomes (20 à 50 0/0).

En Afrique Centrale, à Madagascar, l'existence du L. B. a été signalée, mais sans précisions sur sa fréquence. Il paraît être assez rare en Éthiopie (13).

### 1.2. Autres pays tropicaux.

En Nouvelle-Guinée, le L. B. a aussi une incidence élevée, sauf en altitude.

Dans l'Asie du Sud-Est, au contraire, il est rare, du moins à en juger par le petit nombre de publications sur cette maladie vedette. Ainsi, si une série de 11 cas a été signalée en Malaisie (28), 3 cas seulement étaient mentionnés en Indochine en 1962 (3 bis) et aucun ne l'a été depuis (10). On sait cependant que les lymphosarcomes de l'enfant y sont fréquents, comme en Afrique.

En Amérique Latine, le L. B. existe à Costa-Rica, en Colombie, et dans le Nord du Brésil.

### 1.3. Pays tempérés.

Le L. B. y est exceptionnel et présente d'ailleurs des différences cliniques (début plus souvent abdominal que facial ; âge moyen plus élevé). Aux U. S. A., où il frappe aussi bien les Blancs que les Noirs, il est 25 fois moins fréquent que dans l'Est africain. En Europe, 31 cas avaient été publiés en 1970 (6). En France, un seul a été identifié sur 332 coupes d'hématosarcomes (5).

Ainsi, sur le plan épidémiologique surtout, on peut considérer qu'il existe deux types de L. B. : le type tropical africain et le type tempéré :

Type pays tropicaux (Afrique, Nouvelle-Guinée)	Type pays tempérés
Endémique Le plus fréquent des cancers de l'enfant Age moyen : 4-8 ans Rapports constants E. B. V. Rechutes tardives possibles	Sporadique Exceptionnel 8-15 ans Rapports inconstants Pas de rechutes tardives

#### 1.4. *Rapports avec les leucémies de l'enfant.*

Il est curieux de noter qu'il existe une relation inverse entre la fréquence du L. B. et celle des leucémies de l'enfant : ces dernières ont, en pays tempéré, la même incidence que le L. B. dans ses zones tropicales d'élection, soit 3 à 6 pour 100.000 enfants, et *vice versa*. Le pic de fréquence des leucémies est cependant un peu plus bas (0-4 ans).

#### 2. RELATIONS AVEC L'E. B. V.

Étroites et constantes dans les formes tropicales du L. B., elles ont fait l'objet de plusieurs revues récentes (2, 15, 19, 31). Le fait essentiel est que le génome viral est présent, en quantités relativement importantes, dans l'ADN (mais non le cytoplasme) de chaque cellule de tous les L. B., alors qu'il est absent dans les autres lymphomes.

Les enquêtes sérologiques montrent que le L. B. se manifeste au moins plusieurs mois après la primo-infection, qui, en Ouganda, se fait avant l'âge de 3 ans dans 90 0/0 des cas. Le titre des anticorps vis-à-vis de la capsid est plus élevé dans le L. B. que chez les témoins ; ceux contre l'antigène précoce apparaissent et augmentent avec le début de la tumeur, ou lors des récurrences après rémission complète prolongée. Ces titres élevés pourraient refléter un défaut de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de l'E. B. V., sans doute d'origine génétique (31).

En pays tempéré, l'E. B. V. n'est associé au L. B. que dans 40 à 60 0/0 des cas. Les cas restants seraient, soit des L. B. relevant d'une autre étiologie, soit des affections différentes.

L'E. B. V. est encore présent dans les cellules épithéliales du carcinome naso-pharyngé, qui sévit surtout dans l'Asie du Sud-Est, chez des Chinois. *In vitro*, il a un pouvoir transformant marqué sur des lymphocytes de sujets séro-négatifs.

Chez l'animal, l'E. B. V. peut être directement oncogène, dans certaines conditions. Chez l'homme, on n'a pas la preuve qu'il puisse l'être, mais les faits ci-dessus résumés apportent de bonnes présomptions en faveur de son rôle cancérigène dans le L. B. Au minimum, il apparaît comme un des facteurs indispensables au développement du L. B. tropical.

Parmi les co-facteurs nécessairement associés, on retient les rôles possibles :

— d'un élément génétique, non exprimé d'ailleurs dans le phénotype HLA (9) ;

— de variations dans les souches de l'E. B. V. : ainsi, celles de l'Ouganda ont, *in vitro*, un pouvoir transformant des lymphocytes plus marqué que celles des U. S. A. (11) ;

— de l'interférence d'un virus ARN de type C ;

— du paludisme, enfin.

### 3. RELATIONS AVEC LE PALUDISME A « P. FALCIPARUM »

BURKITT avait établi que la répartition de cette tumeur dans l'Est africain était aussi celle des arboviroses, d'où son idée première de la transmission d'un virus oncogène par un insecte. En 1964, DALLDORF (7) a pensé au rôle du paludisme à *P. falciparum* et les enquêtes ultérieures (18) (28) (17) (20) (2) devaient étayer fortement cette hypothèse, qui repose actuellement sur les bases suivantes :

#### 3.1. Répartition géographique.

En Afrique comme en Nouvelle-Guinée, le paludisme n'est fréquent que dans les régions où le paludisme est hyper- ou holo-endémique. Cette concordance géographique ressort par exemple de l'enquête de KAFUKO (18), effectuée dans l'Est africain : l'incidence du L. B. pour 100.000 enfants (0-15 ans) est nulle ou très faible (0 à 0,16) dans les régions non ou peu impaludées, alors qu'elle est le plus souvent supérieure à 4 dans les zones d'hyper- ou d'holo-endémicité. Au contraire, le taux des autres lymphomes tels que le Hodgkin est stable et, en particulier, ne varie, ni avec l'altitude, ni avec le paludisme.

Les enquêtes de l'Est africain soulignent que le L. B. se voit surtout là où la transmission du paludisme a lieu plus de six mois par an. Cette notion ressort également du travail de LOUBIÈRE (20), réalisé en collaboration avec l'Institut de Géographie de Côte-d'Ivoire : comme au Nigeria et au Ghana, le L. B. est une maladie de la forêt, où le climat équatorial ou tropical humide conditionne une transmission permanente du paludisme ; il est rare dans les savanes, où la durée de la transmission est limitée à quelques mois (caractère saisonnier des pluies ; minima s'abaissant au-dessous de 18° pendant l'hiver). Or, d'après les cartes publiées par HAMON (14), le paludisme est moins endémique en forêt qu'en savanes : c'est encore souligner que la relation de la fréquence du Burkitt se fait avec la durée de la transmission plutôt qu'avec le niveau des indices spléniques et parasitaires des enfants. Précisons à ce propos que la parasitémie et le taux des anticorps ne sont pas plus élevés chez les malades atteints de L. B. que chez les témoins.

De même, à Madagascar, les 11 cas publiés ont tous été observés sur la côte est, beaucoup plus pluvieuse que la côte Ouest. Au Sénégal, le L. B. est rare (3 bis).

Il existe cependant des discordances :

Dans l'Asie du Sud-Est, on l'a vu, le L. B. n'a guère été signalé qu'en Malaisie, surtout dans le Nord-Ouest qui est une zone de forêt où le paludisme Est hyper-endémique. Il paraît inexistant, ou du moins exceptionnel, dans les autres régions. Certes, le paludisme n'y a pas la même allure qu'en Afrique : il est hypo-endémique dans les régions côtières, les deltas et les plaines basses, qui sont les zones les plus peuplées, surtout si elles sont rizicoles ; il est méso- ou hyper-endémique dans les régions plus élevées, telles que les Hauts Plateaux du Viet-Nam ou les collines boisées de Thaïlande et de Bornéo peu peuplées.

Or, le L. B. n'est cité dans aucune publication, même dans les régions forestières d'hyper-endémicité.

*En Amérique Latine*, le Burkitt est rare, mais l'endémicité palustre est relativement basse et en décroissance régulière, du fait de la lutte antivectorielle.

En somme, il existe en Afrique une concordance remarquable entre la répartition du L. B. et celle du paludisme à transmission prolongée, stable. En Asie du Sud-Est, cette relation ne se retrouve pas.

### 3.2. *Autres arguments épidémiologiques.*

— Le L. B. est moins fréquent chez les drépanocytaires hétérozygotes, qui bénéficient, on le sait, d'une résistance relative au paludisme (21) (27).

— En Ouganda, on assiste, depuis quelques années, à une diminution de l'incidence du L. B. MORROW la rapproche de la diminution de la morbidité palustre, elle-même secondaire à des distributions de chloroquine (22). A ce sujet, DALLDORF (8) a remarqué, à côté de cette diminution du L. B., une augmentation des leucoses aiguës lymphoblastiques de l'enfant, ces dernières survenant chez des sujets sûrement indemnes de paludisme. Cet auteur se demande donc si le paludisme ne pourrait pas simultanément faciliter le L. B. et défavoriser les leucoses aiguës.

— Dans l'Est africain, on a noté que le L. B. des adultes se voyait chez des sujets récemment immigrés d'une zone indemne de paludisme (22).

### 3.3. *Arguments expérimentaux.*

Récemment résumés par CAPRON (4), ils sont solides. Ainsi, chez la souris, l'impaludation augmente l'incidence des lymphomes spontanés, permet la prise de greffes de L. B. et accroît la sensibilité aux sarcomes et aux lymphomes viraux, ceci du moins dans les régions où la densité de population est relativement élevée.

Ces arguments épidémiologiques et expérimentaux font admettre l'existence d'une relation entre l'hématozoaire et le L. B. lié à l'E. B. V., du moins en Afrique et en Nouvelle-Guinée. On peut dire — nous semble-t-il — que le paludisme, plus précisément le paludisme à transmission prolongée, est le facteur de l'environnement tropical qui crée l'endémicité du L. B., abaissant du même coup l'âge moyen de survenue de cette affection.

## 4. *Mode d'action du paludisme.*

4.1. La plupart des auteurs admettent que le paludisme agit en déprimant les défenses immunitaires, ce qui nous paraît critiquable, pour deux raisons :

- . expérimentalement, cette immuno-dépression est parallèle à la parasitémie ; or, à l'âge moyen du L. B., la parasitémie a déjà diminué ;
- . cliniquement, on n'observe pas, à l'âge du L. B., de désordres pouvant être attribués à une immuno-dépression.

Celle-ci, si elle existe, serait donc sélective, ne s'exerçant que vis-à-vis des

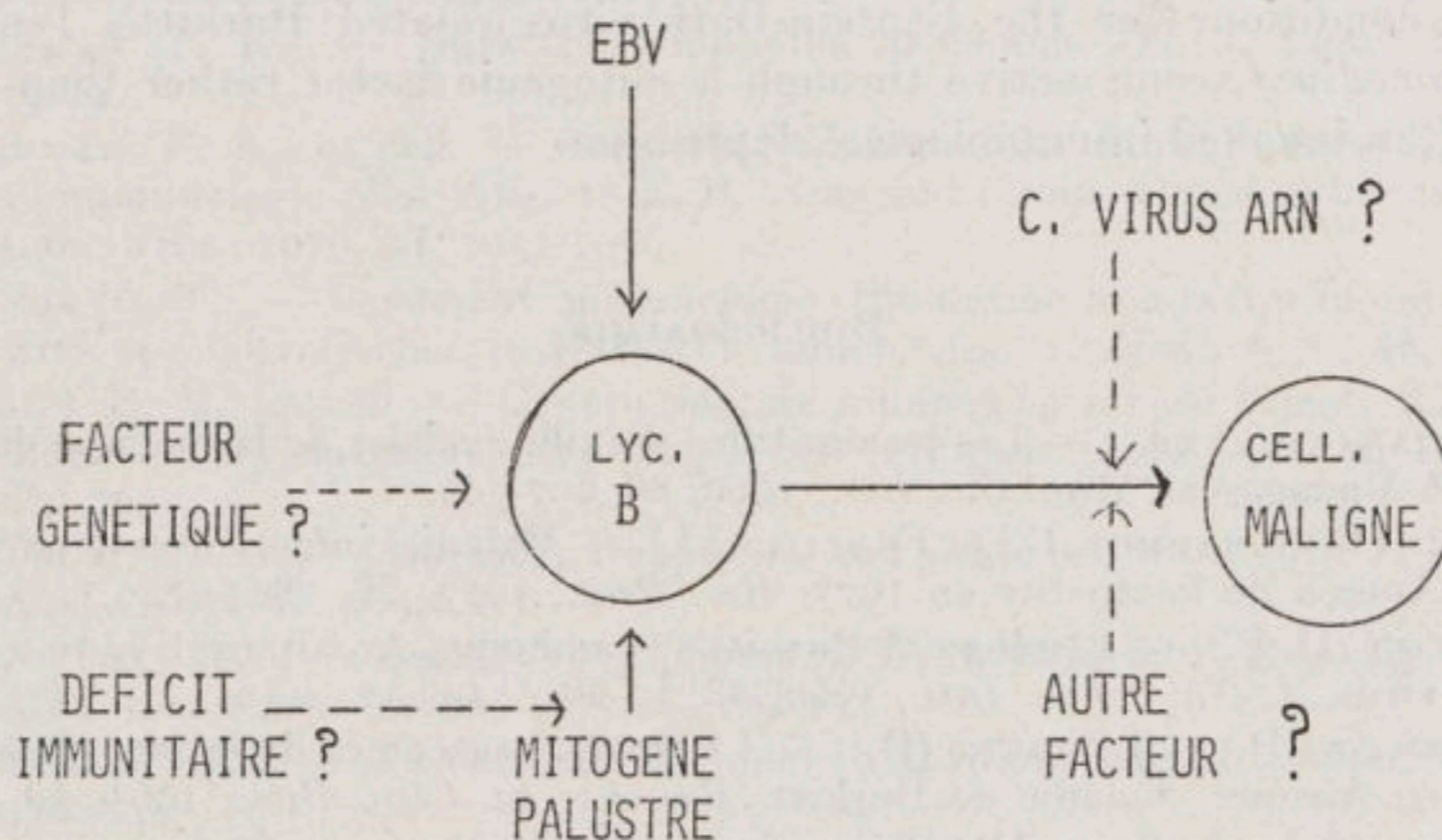
cellules transformées du L. B. On sait que cette surveillance immunitaire est exercée par certains des lymphocytes T.

4.2. Nous pensons qu'il serait plus logique d'incriminer une action de l'hématozoaire sur des lymphocytes B porteurs d'un génome viral potentiellement oncogène : en effet, GREENWOOD (12) a montré, dans le sang d'enfants du Nigeria atteints de paludisme à *P. falciparum*, la présence d'un mitogène, d'ailleurs plus actif sur des lymphocytes d'adultes immuns que sur ceux de sujets sans antécédents palustres. C'est ce mitogène qui, agissant d'une manière non spécifique sur des lymphocytes B, serait responsable du taux élevé des IgG et des IgM, dont une partie seulement a une activité anticorps vis-à-vis des hématozoaires.

Ainsi, au cours des variations antigéniques de *P. falciparum*, elles-mêmes secondaires aux réactions immunes de l'hôte, l'apparition d'un mitogène agirait par stimulation ou par de-répression sur des lymphocytes portant l'E. B. V. dans leur DNA et permettrait l'expression d'un cycle oncogène et non d'un cycle infectieux lytique. Sans doute une stimulation prolongée est-elle nécessaire (25), un déficit immunitaire électif empêchant l'organisme d'éliminer ce mitogène.

Dans le même ordre d'idée, chez la souris, des mitogènes actifs sur des B lymphocytes (26) peuvent libérer des virus ARN de type C.

Le paludisme apparaît donc comme une des interactions déclenchant le processus de cancérisation du L. B., plus probablement par activation d'un virus oncogène latent que par immuno-dépression. C'est en ce sens que l'épidémiologie du L. B. est liée à celle du paludisme (cf. schéma).



4.3. La plus grande fréquence du L. B. en forêt qu'en savanes, du moins dans l'Ouest africain, peut s'expliquer de deux manières :

- . le caractère plus prolongé de la stimulation antigénique,
- . des complexes pathogènes différents.

Toujours dans l'Afrique occidentale, cette différence des paludismes de forêt

et de savanes s'exprime aussi par la plus grande fréquence en forêt du syndrome de splénomégalie tropicale et du syndrome néphrotique de l'enfant. Ces deux affections, également en rapport avec *P. falciparum*, ont la même répartition de fréquence que le L. B., ce qui ne paraît guère être le fait du hasard. Le rôle d'un mitogène est aussi soupçonné dans la pathogénie de ces deux syndromes. Curieusement enfin, la drépanocytose a aussi une incidence plus élevée dans la forêt tropicale.

Le paludisme stable apparaît ainsi comme le lien commun entre hémoglobino-sé, splénomégalie tropicale, syndrome néphrotique et L. B., dans les régions d'Afrique à climat équatorial ou tropical humide. Cet aspect de géographie médicale mérite d'être souligné.

### 5. CONCLUSION ET RÉSUMÉ

Le paludisme, essentiellement le paludisme à transmission prolongée, dans des régions peuplées, est le facteur de l'environnement tropical qui crée l'endémicité du lymphome de Burkitt lié au virus d'Epstein-Barr. Il nous paraît agir par l'intermédiaire d'un mitogène, plutôt que par la dépression immunitaire si souvent invoquée.

### SUMMARY

#### *On the relationships between malaria and Burkitt's lymphoma.*

Malaria, especially forest malaria, is the environmental factor which creates endemic conditions for the Epstein-Barr virus related Burkitt's lymphoma. The *Plasmodium* seems active through a mitogenic factor rather than through the so often invoked immunological depression.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRIANJATOVO (J.). — Les localisations maxillo-faciales de la maladie de Burkitt à Madagascar. *Ann. Oto. Lar.*, 1969, **86**, 697-706.
2. BASTIN (R.), CHARMOT (G.) et FROTTIER (J.). — Maladies infectieuses et parasitaires. Aperçu de l'actualité en 1977. *Rev. Prat.*, 1977, **27**, 1844-1849.
3. BURKITT (D. P.). — Etiology of Burkitt's lymphoma. An alternative to a vectored virus. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1969, **42**, 19-28.
- 3 bis. CAMAIN (R.) et LAMBERT (D.). — Les hématosarcomes de la face chez l'enfant en Afrique. Maladie de Burkitt. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1965, **10**, 587-606.
4. CAPRON (A.) et coll. — Altérations de la réponse immune au cours des affections parasitaires. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 1977, **128 C**, 541-566.
5. CAVAROC (M.) et coll. — Études sur la possibilité de survenue en France de sarcome de type Burkitt. *Presse Méd.*, 1967, **75**, 2352.
6. CRAMPA (G.) et coll. — Un cas de tumeur de Burkitt en Italie. *Patho. Euro.*, 1970, **5**, 470-482.
7. DALLDORF (G.) et coll. — An Epidemiological approach to the lymphomas of African children and Burkitt's sarcomas of the jaw. *Perspect. Biol. Med.*, 1964-**7**, 435-449.

8. DALLDORF (G.) et BARHART (F.). — Childhood leukemia, malaria and Burkitt's lymphoma. *N. Eng. J. Med.*, 1972, **286**, 1216.
9. DAUSSET (J.) et coll. — HL-A and Burkitt's disease. *Tissue Antig.*, 1975, **5**, 48-68.
10. GAYRAUD (J.). — Physionomie du cancer au Sud Viet-Nam. *Méd. Trop.*, 1968, **28**, 511-520.
11. GERBER (P.) et coll. — Comparative studies of Epstein-Barr virus strains from Ghana and the United States. *Int. J. Canc.*, 1976, **17**, 71-81.
12. GREENWOOD (B. M.) et VICK (R. M.). — Evidence for a malarial mitogen in human malaria. *Nature*, 1975, **257**, 592-594.
13. HABTE (D. S.) et ASFAW (T.). — Burkitt's lymphoma in Ethiopia. *E. Afr. Med. J.*, 1977, **49**, 503-508.
14. HAMON (J.). — Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française. *Méd. Trop.*, 1961, **21**, 661-675.
15. HENLE (W.) et HENLE (G.). — Evidence for oncogenic potential of the Epstein-Barr virus. *Canc. Res.*, 1973, **33**, 1419-1423.
16. JERUSALEN (C.). — Relationship between malaria infection (*P. berghei*) and malignant lymphoma in mice. *Tropenmed. Parasit.*, 1968, **19**, 94-108.
17. KAFUKO (G. W.) et coll. — Association of Burkitt's tumour and holoendemic malaria in West-Nile district, Uganda : malaria as a possible aetiologic factor. *East Afr. Med. J.*, 1969, **46**, 414-436.
18. KAFUKO (G. W.) et BURKITT (D. P.). — Burkitt's lymphoma and malaria. *Int. J. Canc.*, 1970, **6**, 1-9.
19. KLEIN (G.). — The Epstein-Barr virus and neoplasia. *New Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 1353-1355.
20. LOUBIÈRE (R.) et coll. — La maladie de Burkitt en Côte-d'Ivoire. *Ann. Anat. Path.*, 1975, **20**, 437-452.
21. LUZZATO (L.). — Comments an blood enzyme deficiencies. *Proceedings Helminth. Soc.*, Washington, 1972, **39**, n° spécial, 100-106.
22. MORROW (R. M.) et coll. — Burkitt's lymphoma in the Mengo districts of Uganda. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1976, **56**, 479-483.
23. N'KRUMAH (F. K.). — Burkitt's lymphoma in Ghana. *Int. J. Canc.*, 1974, **11**, 19-29.
24. N'KRUMAH (F. K.) et coll. — Burkitt's lymphoma. Its clinical course in relation to immunologic relativities to E. B. virus and tumor related antigens. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1976, **57**, 1051-1056.
25. O'CONNOR (G. T.). — Persistent immunologic stimulation as a factor in oncogenesis, with special reference to Burkitt's tumor. *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 279-285.
26. PHILLIPS (S. M.) et coll. — Genetic factors influencing mouse type-C RNA virus induction by naturally occurring B cell mitogens. *J. of Immun.*, 1977, **118**, 662-666.
27. PIKE (M. C.) et coll. — Burkitt's lymphoma and sickle cell trait. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1970, **24**, 39-41.
28. RAMANATHAN (K.). — Burkitt's lymphoma in West Malaysia S. E.-Asian. *J. Trop. Med. and Publ. Health*, 1972, **3**, 249-254.
29. WILLIAMS (A. O.). — Tumors of childhood in Ibadan, Nigeria. *Cancer*, 1975, **36**, 370-378.
30. WRIGHT (D. H.) et ROBERTS (M.). — The geographical distribution of Burkitt's tumor compared with other malignant lymphomas in Uganda. *Brit. J. Canc.*, 1966, **20**, 469-474.
31. ZIEGLER (L. J.). — E. B. virus and malignancy. *An. of Int. Medic.*, 1977, **86**, 323-329.