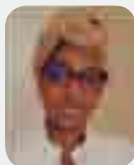
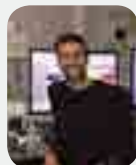


Rôle des facteurs infectieux et environnementaux dans l'oncogénèse du Lymphome de Burkitt endémique

FATIMATA BINTOU SALL, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL; UMR9018-METSY, UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY, CNRS, INSTITUT GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF, FRANCE; **DIÉGO GERMINI**, UMR9018-METSY, UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY, CNRS, INSTITUT GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF, FRANCE; **AWA OUMAR TOURE**, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL **ET YEGOR VASSETZKY** UMR9018-METSY, UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY, CNRS, INSTITUT GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF, FRANCE



FATIMATA BINTOU SALL



DIÉGO GERMINI



AWA OUMAR TOURE

Le Lymphome de Burkitt endémique est une forme de lymphome non hodgkinien de type B qui touche essentiellement les enfants en Afrique subsaharienne. Il est systématiquement associé au virus Epstein-Barr (EBV) qui agit en collaboration avec d'autres facteurs infectieux ou environnementaux comme le *Plasmodium falciparum*, l'*Euphorbia tirucalli* et potentiellement l'aflatoxine B1. Tous ces facteurs pourraient favoriser la formation de la translocation t(8 ;14) dans les cellules B infectées par l'EBV, à la persistance de ces cellules dans l'organisme et ainsi à l'émergence du clone tumoral du lymphome de Burkitt endémique.

Le Lymphome de Burkitt (LB) est un lymphome non hodgkinien de type B, hautement agressif, décrit pour la première fois en 1958 par Denis Burkitt en Ouganda (1). Il existe trois formes cliniques décrites pour le LB : une forme sporadique retrouvée un peu partout dans le monde; une forme associée aux déficits immunitaires, essentiellement chez les patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine et une forme endémique (LBe), retrouvée exclusivement en Afrique subsaharienne, dans la ceinture africaine du lymphome et également en Papouasie Nouvelle-Guinée (2,3). Le LB touche essentiellement les enfants pouvant représenter jusqu'à 25%-40% des lymphomes de l'enfant (4-6). L'événement oncogénique majeur à l'origine du LB est une translocation chromosomique réciproque entre le chromosome 8 et l'un des chromosomes 2, 14 ou 22. Dans 80% des cas, il s'agit de la t(8;14) qui implique l'oncogène *MYC* situé sur le bras long du chromosome en 8q24.13 et le gène des chaînes lourdes d'Ig *IGH* situé sur le bras long du chromosome 14 en 14q32.33. Dans les autres cas, *MYC* est recombiné avec l'un des gènes des chaînes légères d'Ig : *IGK* en 2p12 dans la t(2;8) ou *IGL* en 22q11 dans la t(8;22) dans 15% et 5% des cas respectivement (4). Les mécanismes de formation de ces translocations ne sont pas encore totalement maîtrisés. Elles surviendraient dans le centre germinatif (CG) des organes lymphoïdes secondaires au cours des processus d'hypermutation somatique (SHM) et de recombinaison de classe (CSR) (7), sous

l'action de l'enzyme AID (*activation-induced cytidin deaminase*) codée par le gène *AICDA* (8,9). Dans la forme endémique, la localisation des points de cassures du chromosome 14 au niveau des segments J du gène *IGH* suggère aussi une possible réexpression des enzymes RAG (*recombination activating gene*) dans le CG. Au niveau moléculaire, cette translocation a pour conséquence une surexpression de la protéine *MYC* à l'origine de l'acquisition d'un phénotype tumoral par les cellules : prolifération et croissance incontrôlée, instabilité génomique, échappement au système immunitaire entre autres (10). Cette surexpression de *MYC* s'accompagne normalement d'une sensibilité accrue à l'apoptose qui est inhibée dans le LB par la présence de mutations additionnelles sur *MYC* ou d'autres gènes tels que *TP53* (10-15). Dans cette revue, nous allons discuter le rôle joué par les facteurs infectieux comme le virus Epstein-Barr (EBV) et le *Plasmodium falciparum* ou les facteurs environnementaux comme l'*Euphorbia tirucalli* et l'Aflatoxine B1 dans l'oncogénèse du LBe, en particulier dans la formation de la translocation t(8 ;14).

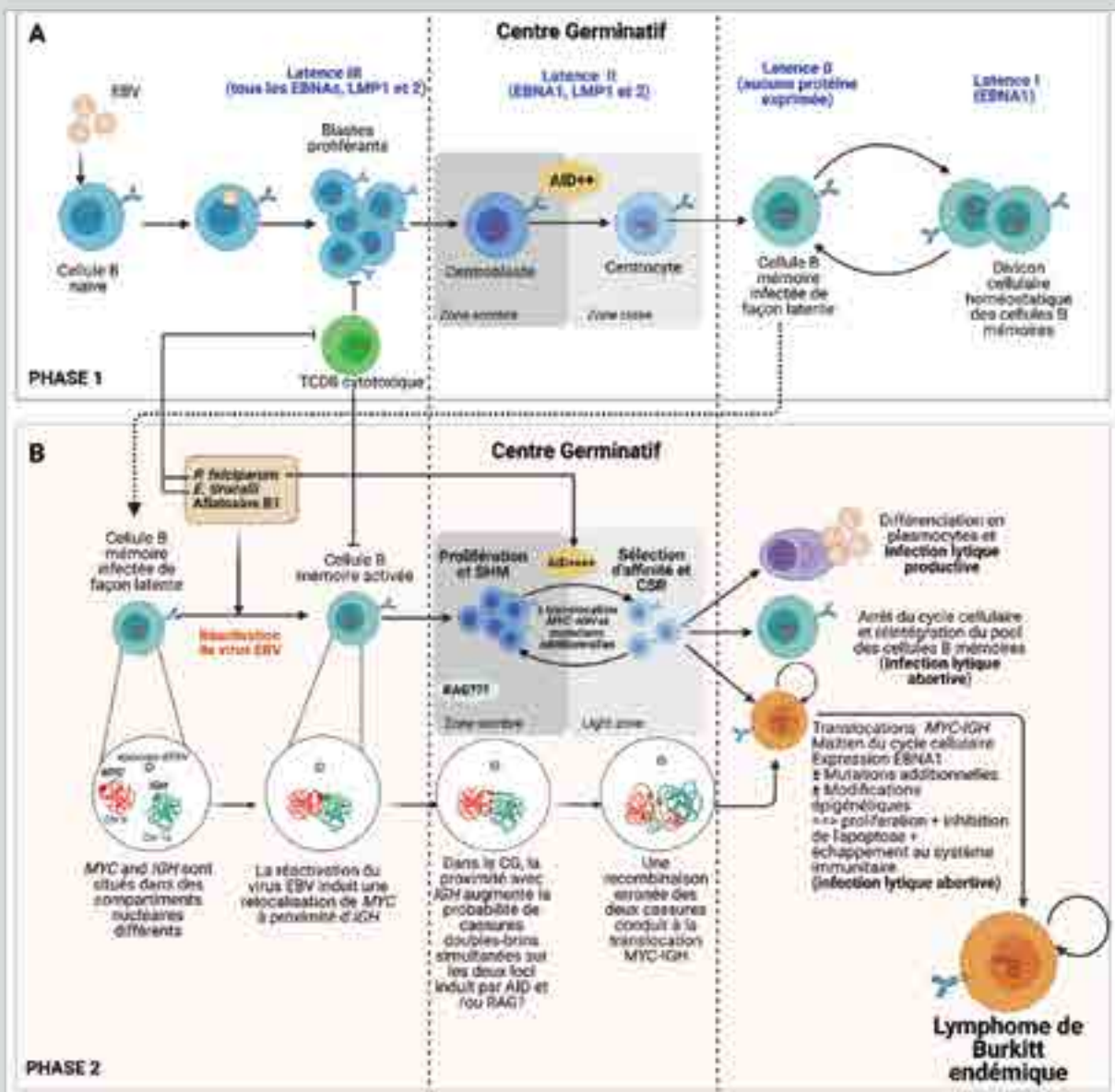
Rôle du virus Epstein-Barr

EBV est un gamma herpèsvirus qui infecte essentiellement les lymphocytes B, affectant environ 90% de la population mondiale. Chez une minorité de personnes infectées, EBV est associé à une diversité de pathologies bénignes ou néoplasiques incluant le LBe. En Afrique, la primo-infection

à EBV survient en général dans l'enfance (16-18) et est souvent asymptomatique à cet âge. EBV persiste ensuite à vie dans les lymphocytes B, de façon latente et se réactive occasionnellement (16,19,20). Cette réactivation, appelée cycle lytique peut être soit complète, productive aboutissant à la production de nouveaux virions infectieux et à la lyse de la cellule infectée ; soit incomplète, abortive sans production de virus, ni lyse de la cellule (21). Chacune de ces phases du cycle

de vie du virus est caractérisée par une expression séquentielle de protéines virales spécifiques et de transcrits non codants. Le génome du virus EBV code pour 9 protéines de latences dont 6 nucléaires (Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen (EBNA) 1, 2, 3A, 3B, 3C et LP) et 3 membranaires (Latent Membran Protein (LMP) 1, 2A et 2B) qui définissent différents profils de latence (figure 1A). Il code également plus de 80 protéines du cycle lytique incluant les transactivateurs Zebra (Zta) et

Figure 1: Modèles proposés de développement du lymphome de Burkitt endémique.



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.

Rta dont l'expression déclenche la réactivation virale. Les transcrits non codants sont essentiellement représentés par les EBERs (EBV-encoded small RNA), les ARN BARTs et les micro-ARN mi-BART et mi-BHRF. Ces produits viraux assurent l'établissement de la latence et la réplication du génome viral dans les lymphocytes B mais peuvent avoir un effet oncogénique direct, favorisant l'émergence d'un clone tumoral. Ils peuvent en effet, contribuer à maintenir un signal de prolifération, acquérir une résistance à l'apoptose, échapper au système immunitaire tout en favorisant un microenvironnement tumoral et une instabilité génétique propice à la tumorigenèse (21,22). Dans le CG où dérivent les cellules de LB, les cellules EBV+ expriment les protéines LMP1, LMP2, EBNA1 et les transcrits non-codant EBERs (Latence II). LMP1 peut induire une expression aberrante du gène AICDA favorisant une instabilité génomique (23) et augmentant le risque de survenue de translocation. LMP1, LMP2, EBNA1 et les transcrits non-codant EBERs exercent également un effet anti-apoptotique sur les cellules infectées (24-27), permettant d'échapper à l'apoptose induite par la surexpression de MYC, conséquence de la translocation chromosomique. A l'état normal, ces cellules vont éteindre l'expression des protéines LMP1 et 2, sortir du CG et se différencier en cellules mémoires qui expriment occasionnellement la protéine EBNA1 au cours du cycle cellulaire ou en plasmocytes aboutissant à un cycle lytique. En revanche, en cas de translocation, la prolifération induite par la surexpression de MYC maintient les cellules en cycle à la sortie du CG, d'où l'expression isolée d'EBNA1 dans les LB (figure 1B). EBV peut également induire par des mécanismes épigénétiques, une dérégulation de l'expression de nombreux gènes contribuant à l'oncogenèse (28-30).

Endehors de la surexpression d'AID induite par les protéines EBNA3C (31) et LMP1 (23) ou des dommages oxydatives d'ADN induits par EBNA1 (32), il existe très peu de données sur l'existence d'un rôle plus direct joué par le virus EBV dans les mécanismes de formation de la translocation chromosomique au cours du LB. Trois conditions sont nécessaires pour qu'une translocation entre deux chromosomes se produise : i) une cassure doubles-brins d'ADN sur les deux chromosomes; ii) une réparation non homologue de ces cassures ; et iii) une proximité spatiale des partenaires de translocation (33). Les cellules eucaryotes sont caractérisées par une organisation hiérarchique de l'architecture nucléaire, les chromosomes et les gènes occupant des positions radiales préférentielles, variables d'un type cellulaire à un autre (34-36). Ces positions peuvent cependant varier au cours de processus physiologiques (différenciation, réplication, réparation de l'ADN...) ou pathologiques (cancers, infections virales...). Dans le noyau des lymphocytes B, MYC et IGH

occupent des compartiments différents, séparés par au moins 40% de l'espace nucléaire (37,38). Ainsi la survenue de la translocation t(8 ;14) du LB entre MYC et IGH dans les lymphocytes B requiert un remodelage de leur architecture nucléaire qui pourrait secondairement induire cette proximité entre MYC et IGH. Nous avons récemment mis en évidence, pour la première fois, un rôle important du cycle lytique d'EBV dans la survenue de cet événement. Nous avons montré que, *in vitro*, la réactivation du virus EBV dans les lymphocytes B infectés de façon latente, augmentait significativement la proximité entre les loci MYC et IGH. En développant un modèle cellulaire expérimental basé sur la technologie d'ingénierie génique CRISPR/Cas9 et dans lequel nous pouvons induire la translocation t(8 ;14) à un niveau détectable par qPCR, nous avons prouvé que la proximité MYC-IGH induite par la réactivation d'EBV augmentait significativement le taux de translocation en cas de cassures doubles brins simultanées sur les deux loci (22). Ces résultats apportent une nouvelle approche de la pathogenèse du LBe (figure 1B). En effet, dans la forme endémique du LB, EBV est associé à différents cofacteurs (*Plasmodium falciparum*, *Euphorbia tirucalli*, et potentiellement Aflatoxine B1) qui partagent tous la capacité de pouvoir réactiver le virus *in vitro* et *in vivo* (voir paragraphes suivants).

Rôle du *Plasmodium falciparum*

Plusieurs études ont confirmé l'hypothèse d'un lien entre le *Plasmodium falciparum* et le LBe (39-42). Une sensibilité accrue au développement de lymphome a été observée chez les souris exposées de façon chronique au *Plasmodium* (43). Sur le plan épidémiologique, une nette diminution de l'incidence du LBe a été notée parallèlement à l'application des mesures de lutte contre le paludisme (42,44). Le risque de développer un LBe augmenterait également avec le nombre de traitement antérieur anti-palustre et donc avec le nombre d'épisode antérieur de paludisme (40). Des études plus récentes réalisées en Uganda et au Malawi ont montré un risque de développer un LBe 5 à 12 fois plus élevé chez les sujets présentant un taux élevé d'anticorps dirigés contre des extraits de schizontes de *Plasmodium falciparum* (40,42,45).

Dans la pathogenèse du LBe, *P. falciparum* agirait en potentialisant l'effet du virus EBV. En effet, le LBe est 13 fois plus fréquent chez les enfants co-infectés par EBV et *P. falciparum* (42,46,47). En plus d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B, *Plasmodium falciparum*, via une interaction du domaine CIDR1 α (Cysteine-rich interdomain region 1 α) de sa protéine PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membran protein 1) exprimé par les érythrocytes infectés avec les lymphocytes B infectés, favoriserait la réactivation du virus EBV (48,49). Des études sérologiques ont confirmé que les enfants co-infectés par EBV et *Plasmodium falciparum* font

plus d'épisodes de réactivation avec des taux d'IgG anti VCA, anti-EA-D et anti-Zebra plus élevés comparés aux enfants non infectés par *Plasmodium falciparum* (40,50). De plus, une infection aigüe à *Plasmodium falciparum* est associée à des charges virales EBV élevées (Nije 2009, Donati 2006 de Roch 2015). L'augmentation du pool de cellules B infectées par EBV, en conséquence de la réactivation virale, est associée à une diminution de la réponse immunitaire T cytotoxique anti-EBV, également induite par le parasite (51,52). Parallèlement à son rôle de cofacteur du virus EBV, *Plasmodium falciparum* pourrait avoir un effet direct sur la formation de la translocation *MYC-IGH* en induisant une expression aberrante d'AID via une signalisation dépendante du TLR9 (53–55). Ainsi, *Plasmodium falciparum* réactive le virus EBV, favorisant la proximité entre *MYC-IGH* tout en induisant une surexpression d'AID qui introduit des cassures doubles brins d'ADN sur *IGH*. La proximité de *MYC* avec *IGH* augmente le risque d'être simultanément ciblé par AID et donc le risque de translocation (figure 1B).

Rôle de la plante *Euphorbia tirucalli*

Euphorbia tirucalli est une plante très répandue en Afrique, avec une répartition géographique superposable à la ceinture du lymphome. Elle y est utilisée à visée ornementale, médicinale ou parfois les enfants peuvent jouer avec son latex (56). Elle a été plus fréquemment retrouvée dans les maisons des enfants atteints de LBe que dans celles des enfants sains (57–59). Le latex d' *Euphorbia tirucalli* contient une substance, le 4-deoxyphorbol ester (58,60), très proche du promoteur de tumeur TPA, un phorbol ester isolé de l'huile de croton, elle-même extraite à partir d'une autre plante de la famille des *Euphorbiaceae* (61). Ces substances potentialisent le pouvoir transformant d'EBV (62) et induisent la réactivation d'EBV dans les cellules B infectées (59,61,63). Elles sont également capables de moduler l'immunité cellulaire T spécifique anti-EBV (62,64) et même d'induire des réarrangements chromosomiques *in vitro* et *in vivo* (64–66). Ces réarrangements chromosomiques impliquent assez souvent le chromosome 8 avec activation de l'oncogène *MYC* (63,66). *Euphorbia tirucalli* apparaît ainsi comme un cofacteur du virus EBV dans la pathogenèse du LBe essentiellement en induisant la réactivation du virus.

Un rôle de l'aflatoxine B1 (AFB1) ?

AFB1 est produit par des champignons du genre *Aspergillus* qui sont très répandus en Afrique subsaharienne (67). Il contamine une grande variété de produits agricoles mal conservés tels que le blé, l'arachide, le maïs, le riz... qui sont souvent la base du régime alimentaire dans ces zones géographiques. De plus, une exposition très précoce à l'AFB1, dès la période in utéro est rapportée (68–71). AFB1 est surtout connu pour

son association avec le cancer primitif du foie (72). Son rôle dans l'apparition d'autres cancers (poumon, tube digestif, sein, vésicule biliaire, peau...) a également fait l'objet de diverses études (73), mais il n'existe pas encore de preuves formelles de son implication dans les hémopathies malignes en général et dans le LBe en particulier. Des données expérimentales intéressantes encouragent cependant à approfondir la thèse d'un rôle de l'AFB1 dans le LBe, en collaboration avec le virus EBV. Une étude a démontré *in vitro* et sur des modèles animaux l'aptitude de l'AFB1 à réactiver le cycle lytique d'EBV et la coopération entre AFB1 et EBV dans la transformation des lymphocytes B (74). Des motifs spécifiques de méthylation de l'ADN identifiés dans des lignées cellulaires de LBe EBV-positives ont également été retrouvés dans l'ADN extrait du sang de nourrissons gambiens avec une forte exposition in utero à l'AFB1 (70). Ces données supportent la possibilité de l'implication de l'AFB1 dans le développement du LBe en tant que cofacteur du virus EBV, au même titre que *Plasmodium falciparum* et *Euphorbia tirucalli*. L'AFB1 peut fortement induire une recombinaison mitotique dans des lignées cellulaires lymphomateuses murines (75) et lymphoblastoïdes humaines (76). Ces recombinaisons mitotiques pourraient favoriser la formation de translocations chromosomiques. L'AFB1 peut exercer des effets génotoxiques, mutagéniques et immunosuppresseurs (73,75,77,78), essentiellement par l'intermédiaire des adduits qu'elle forme avec l'ADN (78). Ainsi, un effet direct de l'AFB1 sur les cellules B, indépendamment du virus EBV n'est pas à écarter.

Conclusion

Le LBe est une pathologie multifactorielle dont les mécanismes de développement sont complexes et étroitement liés à des facteurs infectieux et environnementaux propres à l'Afrique subsaharienne. Certains facteurs émergents comme l'AFB1, nécessitent des études plus poussées en particulier épidémiologiques pour mieux asseoir le lien avec le LBe. Des projets de recherche fondamentale sont également requis pour mieux caractériser les mécanismes d'oncogenèse induits par ces facteurs sur les lymphocytes B des enfants africains. Une meilleure connaissance de ces mécanismes participerait à l'élaboration de stratégies préventives et thérapeutiques. Dans ce sens, la récente mise en place à Dakar d'un centre de référence pour le diagnostic des cancers de l'enfant pourrait beaucoup faciliter la réalisation de ces projets de recherche. En effet, il s'agit d'un projet soutenu par le programme « My Child Matters » de la Fondation Sanofi Espoir et l'Alliance Mondiale Contre le Cancer, en collaboration avec l'Université Cheikh Anta Diop et les hôpitaux universitaires Aristide Le Dantec et Dalal Jamm à Dakar, avec un volet important axé sur la formation et la recherche. ■

Fatimata Bintou Sall, Médecin Hématologue au Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec. PhD en Biologie cellulaire et moléculaire (Université Paris Saclay) et Biologie et Pathologies Humaines (Université Cheikh Anta Diop de Dakar). Domaine d'intérêt de recherche : Cancers hématologiques de l'enfant, particulièrement le lymphome de Burkitt et les mécanismes d'oncogènes induits par le virus EBV dans le développement de cette pathologie.

Diego Germini, PhD en virologie et oncologie. Chercheur à l'UMR9018 du CNRS, à l'Institut Gustave Roussy. Domaine d'intérêt de recherche : Leucémies et Lymphomes, particulièrement le lymphome de Burkitt et les mécanismes d'oncogènes induits par le virus EBV et VIH.

Références

- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in african children. *British Journal of Surgery*. 1958;46(197):218-23.
- Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 31 mars 2012;379(9822):1234-44.
- Rochford R, Moormann AM. Burkitt's Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):267-85.
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol*. août 2020;7(8):e594-600.
- Hämmerl L, Colombet M, Rochford R, Ogwang DM, Parkin DM. The burden of Burkitt lymphoma in Africa. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:17.
- Ishizawa K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-6. Burkitt lymphoma (BL). *Int J Hematol*. sept 2019;110(3):265-71.
- Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 nov 2000;18(21):3707-21.
- Ramiro AR, Jankovic M, Eisenreich T, Difilippantonio S, Chen-Kiang S, Muramatsu M, et al. AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations in vivo. *Cell*. 2004;118(4):431-8.
- Robbiani DF, Bothmer A, Callen E, Reina-San-Martin B, Dorsett Y, Difilippantonio S, et al. AID is required for the chromosomal breaks in c-myc that lead to c-myc/IgH translocations. *Cell*. 2008;135(6):1028-38.
- Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. août 2005;6(8):635-45.
- Lindström MS, Wiman KG. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol*. oct 2002;12(5):381-7.
- Eischen CM, Weber JD, Roussel MF, Sherr CJ, Cleveland JL. Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev*. 15 oct 1999;13(20):2658-69.
- Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;277-84.
- Hemann MT, Bric A, Teruya-Feldstein J, Herbst A, Nilsson JA, Cordon-Cardo C, et al. Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. *Nature*. 11 août 2005;436(7052):807-11.
- Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *The Oncologist*. avr 2006;11(4):375-83.
- Rochford R. Epstein-Barr virus infection of infants: implications of early age of infection on viral control and risk for Burkitt lymphoma. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. janv 2016;73(1):41-6.
- Henle W, Henle G. The sero-epidemiology of Epstein-Barr virus. *Adv Pathobiol*. 1976;5(5):5-17.
- Joncas J, Boucher J, Granger-Julien M, Filion C. Epstein-Barr virus infection in the neonatal period and in childhood. *Can Med Assoc J*. 5 janv 1974;110(1):33-7.
- Hjalgrim H, Friberg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2007 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/>
- Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol*. août 2005;116(2):251-61; quiz 262.
- Germini D, Sall FB, Shmakova A, Wiels J, Dokudovskaya S, Drouet E, et al. Oncogenic Properties of the EBV ZEBRA Protein. *Cancers (Basel)*. 5 juin 2020;12(6).
- Sall FB. Rôle des virus EBV et VIH dans la formation de la translocation chromosomique t(8;14) du Lymphome de Burkitt [Thèse de Doctorat]. [France-Sénégal]: Universités Paris-Saclay et Cheikh Anta Diop; 2021.
- Kim JH, Kim WS, Park C. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 increases genomic instability through Egr-1-mediated up-regulation of activation-induced cytidine deaminase in B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. sept 2013;54(9):2035-40.
- Lu J, Murakami M, Verma SC, Cai Q, Haldar S, Kaul R, et al. Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 (EBNA1) confers resistance to apoptosis in EBV-positive B-lymphoma cells through up-regulation of survivin. *Virology*. 5 févr 2011;410(1):64-75.
- Wang R, Wang J, Zhang N, Wan Y, Liu Y, Zhang L, et al. The interaction between Vav1 and EBNA1 promotes survival of Burkitt's lymphoma cells by down-regulating the expression of Bim. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 avr 2019;511(4):787-93.
- Zeng M, Chen Y, Jia X, Liu Y. The Anti-Apoptotic Role of EBV-LMP1 in Lymphoma Cells. *Cancer Manag Res*. 2020;12:8801-11.
- Portis T, Longnecker R. Epstein-Barr virus (EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/P13K/Akt pathway. *Oncogene*. 11 nov 2004;23(53):8619-28.
- Hernandez-Vargas H, Gruffat H, Cros MP, Diederichs A, Sirand C, Vargas-Ayala RC, et al. Viral driven epigenetic events alter the expression of cancer-related genes in Epstein-Barr-virus naturally infected Burkitt lymphoma cell lines. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
- Niller HH, Banati F, Salamon D, Minarovits J. Epigenetic Alterations in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;879:39-69.
- Takacs M, Segesdi J, Banati F, Koroknai A, Wolf H, Niller HH, et al. The importance of epigenetic alterations in the development of Epstein-Barr virus-related lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 15 nov 2009;1(2):e2009012.
- Kalchschmidt JS, Bashford-Rogers R, Paschos K, Gillman ACT, Styles CT, Kellam P, et al. Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C directly induces expression of AID and somatic mutations in B cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2016;jem.20160120.
- Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, Kamranvar S, Gastaldello S, Masucci M. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(7):2313-8.
- Roix JJ, McQueen PG, Munson PJ, Parada LA, Misteli T. Spatial proximity of translocation-prone gene loci in human lymphomas. *Nat Genet*. juill 2003;34(3):287-91.
- Bonev B, Cavalli G. Organization and function of the 3D genome. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(12):772-772.
- Misteli T. Chromosome territories: The arrangement of chromosomes in the nucleus. *Nature Education*. 2008;1(1):167.
- Parada LA, McQueen PG, Misteli T. Tissue-specific spatial organization of genomes. 2004;5(7).
- Skylyar I, Iarovaia OV, Gavrilov AA, Pichugin A, Germini D, Tsfasman T, et al. Distinct Patterns of Colocalization of the CCND1 and CMYC Genes With Their Potential Translocation Partner IGH at Successive Stages of B-Cell Differentiation. *J Cell Biochem*. 2016;117(7):1506-10.
- Sall FB, Germini D, Kovina AP, Ribrag V, Wiels J, Toure AO, et al. Effect of Environmental Factors on Nuclear Organization and Transformation of Human B Lymphocytes. *Biochemistry (Mosc)*. avr 2018;83(4):402-10.
- Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol*. avr 2012;13(4):339-40.
- Carpenter LM, Newton R, Casabonne D, Ziegler J, Mbulaiteye S, Mbidde E, et al. Antibodies against malaria and Epstein-Barr virus in childhood Burkitt lymphoma: A case-control study in Uganda. *International Journal of Cancer*. 2008;122(6):1319-23.
- Emmanuel B, Kawira E, Ogwang MD, Wabinga H, Magatti J, Nkrumah F, et al. African Burkitt lymphoma: age-specific risk and correlations with malaria biomarkers. *Am J Trop Med Hyg*. mars 2011;84(3):397-401.
- Mutalima N, Molyneux E, Jaffe H, Kamiza S, Borgstein E, Mkandawire N, 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*. 2008;3(6).
- Kafuko GW, Burkitt DP. Burkitt's lymphoma and malaria. *Int J Cancer*. 15 juill 1970;6(1):1-9.
- Guech-Ongey M, Yagi M, Palacpac NMQ, Emmanuel B, Talisuna AO, Bhatia K, et al. Antibodies reactive to Plasmodium falciparum serine repeat antigen in children with Burkitt lymphoma from Ghana. *Int J Cancer*. 15 avr 2012;130(8):1908-14.
- Aka P, Vila MC, Jariwala A, Nkrumah F, Emmanuel B, Yagi M, et al. Endemic Burkitt lymphoma is associated with strength and diversity of Plasmodium falciparum malaria stage-specific antigen antibody response. *Blood*. 1 août 2013;122(5):629-35.

46. Rochford R, Cannon MJ, Moormann AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nat Rev Microbiol.* févr 2005;3(2):182-7.
47. Chêne A, Donati D, Orem J, Mbidde ER, Kironde F, Wahlgren M, et al. Endemic Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between *Plasmodium falciparum* and Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol.* déc 2009;19(6):411-20.
48. Chêne A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, Levitsky V, Chen Q, Falk KI, et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathogens.* 2007;3(6):0826-34.
49. Donati D, Zhang LP, Chêne A, Chen Q, Flick K, Nyström M, et al. Identification of a polyclonal B-cell activator in *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun.* sept 2004;72(9):5412-8.
50. Piriou E, Kimmel R, Chelimo K, Middeldorp JM, Odada PS, Ploutz-Snyder R, et al. Serological evidence for long-term Epstein-Barr virus reactivation in children living in a holoendemic malaria region of Kenya. *J Med Virol.* juin 2009;81(6):1088-93.
51. Chattopadhyay PK, Chelimo K, Embury PB, Mulama DH, Sumba PO, Gostick E, et al. Holoendemic Malaria Exposure Is Associated with Altered Epstein-Barr Virus-Specific CD8+ T-Cell Differentiation. *Journal of Virology.* 2013;87(3):1779-88.
52. Snider CJ, Cole SR, Chelimo K, Sumba PO, Macdonald PDM, John CC, et al. Recurrent *Plasmodium falciparum* malaria infections in Kenyan children diminish T-cell immunity to Epstein Barr virus lytic but not latent antigens. *PLoS One.* 2012;7(3):e31753.
53. Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, Latz E, Monks BG, Visintin A, et al. Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 févr 2007;104(6):1919-24.
54. Capolunghi F, Cascioli S, Giorda E, Rosado MM, Plebani A, Auriti C, et al. CpG drives human transitional B cells to terminal differentiation and production of natural antibodies. *J Immunol.* 15 janv 2008;180(2):800-8.
55. Potup P, Kumsiri R, Kano S, Kalambaheti T, Looareesuwan S, Troye-Blomberg M, et al. Blood stage *Plasmodium falciparum* antigens induce immunoglobulin class switching in human enriched B cell culture. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* juill 2009;40(4):651-64.
56. MacNeil A, Sumba OP, Lutzke ML, Moormann A, Rochford R. Activation of the Epstein-Barr virus lytic cycle by the latex of the plant *Euphorbia tirucalli*. *Br J Cancer.* 19 mai 2003;88(10):1566-9.
57. van den Bosch C, Griffin BE, Kazembe P, Dziweni C, Kadzamera L. Are plant factors a missing link in the evolution of endemic Burkitt's lymphoma? *British journal of cancer.* 1993;68(6):1232-5.
58. Osato T, Mizuno F, Imai S, Aya T, Koizumi S, Kinoshita T, et al. African Burkitt's lymphoma and an Epstein-Barr virus-enhancing plant *Euphorbia tirucalli*. *Lancet.* 30 mai 1987;1(8544):1257-8.
59. Mizuno F, Osato T, Imai S, Koizumi S, Aya T, Kinoshita T, et al. Epstein-Barr virus-enhancing plant promoters in east Africa. *AIDS Res.* déc 1986;2 Suppl 1:S151-155.
60. Osato T, Imai S, Kinoshita T, Aya T, Sugiura M, Koizumi S, et al. Epstein-Barr virus, Burkitt's lymphoma, and an African tumor promoter. *Adv Exp Med Biol.* 1990;278:147-50.
61. Ito Y, Kawanishi M, Harayama T, Takabayashi S. Combined effect of the extracts from *Croton tiglium*, *Euphorbia lathyris* or *Euphorbia tirucalli* and n-butylate on Epstein-Barr virus expression in human lymphoblastoid P3HR-1 and Raji cells. *Cancer Lett.* avr 1981;12(3):175-80.
62. Mizuno F, Koizumi S, Osato T, Kokwaro JO, Ito Y. Chinese and African Euphorbiaceae plant extracts: Markedly enhancing effect on Epstein-Barr virus-induced transformation. *Cancer Letters.* 1983;19(2):199-205.
63. Mannucci S, Luzzi A, Carugi A, Gozzetti A, Lazzi S, Malagnino V, et al. EBV reactivation and chromosomal polysomies: *Euphorbia tirucalli* as a possible cofactor in endemic Burkitt lymphoma. *Advances in Hematology.* 2012;
64. Imai S, Sugiura M, Mizuno F, Ohigashi H, Koshimizu K, Chiba S, et al. African Burkitt's lymphoma: a plant, *Euphorbia tirucalli*, reduces Epstein-Barr virus-specific cellular immunity. *Anticancer Res.* juin 1994;14(3A):933-6.
65. Steel CM, Morten JE, Foster E. The cytogenetics of human B lymphoid malignancy: studies in Burkitt's lymphoma and Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell lines. *IARC Sci Publ.* 1985;(60):265-92.
66. Aya T, Kinoshita T, Imai S, Koizumi S, Mizuno F, Osato T, et al. Chromosome translocation and c-MYC activation by Epstein-Barr virus and *Euphorbia tirucalli* in B lymphocytes. *Lancet.* 1991;337(8751):1190.
67. Xu Y, Gong YY, Routledge MN. Aflatoxin exposure assessed by aflatoxin albumin adduct biomarker in populations from six African countries. Vol. 11. 2018. 411-419 p.
68. Passarelli S, Bromage S, Darling AM, Wang J-S, Aboud S, Mugusi F, et al. Aflatoxin exposure in utero and birth and growth outcomes in Tanzania. *Matern Child Nutr.* avr 2020;16(2):e12917.
69. Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, Gong Y, Hall AJ, Prentice AM, et al. Aflatoxin exposure in utero causes growth faltering in Gambian infants. *Int J Epidemiol.* oct 2007;36(5):1119-25.
70. Hernandez-Vargas H, Castelino J, Silver MJ, Dominguez-Salas P, Cros MP, Durand G, et al. Exposure to aflatoxin B1 in Utero is associated with DNA methylation in white blood cells of infants in The Gambia. *International Journal of Epidemiology.* 2015;44(4):1238-48.
71. Lauer JM, Duggan CP, Ausman LM, Griffiths JK, Webb P, Wang J-S, et al. Maternal aflatoxin exposure during pregnancy and adverse birth outcomes in Uganda. *Matern Child Nutr.* avr 2019;15(2):e12701.
72. IARC IA for R on C. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In: The Monographs [Internet]. 2002. p. 171-300. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr>
73. Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S, Severino L. Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. Vol. 10. 2018.
74. Accardi R, Gruffat H, Sirand C, Fusil F, Gheit T, Hernandez-Vargas H, et al. The mycotoxin aflatoxin B1 stimulates Epstein-Barr virus-induced B-cell transformation in vitro and in vivo experimental models. *Carcinogenesis.* nov 2015;36(11):1440-51.
75. Preisler V. Aflatoxin B1-induced mitotic recombination in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutagenesis.* 2000;15(1):91-7.
76. International Agency for Research on Cancer. Aflatoxins IARC Monographs. *International agency for Research on Cancer.* 2012;100F:225-48.
77. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. Vol. 124. 2019. 81-100 p.
78. Engin AB, Engin A. DNA damage checkpoint response to aflatoxin B1. Vol. 65. 2019. 90-96 p.