

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2017

N° 158

**THESE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

Camille THEVENIAUT

Née le 08/03/1987 à Orléans

---

Présentée et soutenue publiquement le 09/10/2017

---

Efficacité et tolérance du Rituximab dans les infections à Epstein-Barr Virus en transplantation rénale et hépatique pédiatrique.

---

Président : Madame le Professeur Christèle Gras-Le Guen

Directeur de thèse : Madame le Docteur Gwenaëlle Kesler Roussey

## Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le docteur Gwenaëlle Roussey-Kesler, directrice de thèse, pour son accompagnement pour ma thèse, ses conseils et encouragements, mais aussi pour son accompagnement lors de ma formation d'interne.

Je tiens à remercier le Pr Christèle Gras-Le Guen d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Je tiens à remercier le Pr Dantal, le Dr Rialland, le Dr Bressollette pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Merci à l'équipe de néonatalogie pour les compétences et savoirs qui m'ont été transmis, et surtout l'amour de leur métier.

Merci à mon fiancé, qui depuis des années m'encourage et m'accompagne au quotidien. Merci pour ton soutien, tes encouragements, ta patience et ta compréhension.

Merci à mes parents pour leur soutien, encouragement et compréhension. Pour avoir toujours été là en cas de besoin et m'avoir toujours conseillée le plus justement possible et pour votre soutien dans nos différents projets.

Un grand merci à mes sœurs et frère pour leur complicité et leur grain de folie. Ainsi qu'à leurs conjoints.

Merci à Chloé et Audrey, pour leur amitié et pour toutes ces années d'externat qui n'auraient pas été pareilles sans elles.

Merci à ma famille et tout particulièrement les Merciers et Clémence.

Merci à mes co-internes (Clémence, Lou, Élodie, Laureen) qui savent remotiver les troupes dès qu'il faut.

## Table des Matières

Table des Matières.....	3
Abréviations.....	4
Résumé.....	5
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>A. La maladie rénale chronique (MRC) chez l'enfant.....</b>	<b>6</b>
1. Épidémiologie.....	6
2. Les étiologies.....	7
3. La transplantation rénale.....	8
<b>B. L'insuffisance hépatocellulaire.....</b>	<b>9</b>
1. Épidémiologie.....	9
2. Les étiologies.....	10
3. La transplantation hépatique.....	10
<b>C. Les traitements immunosuppresseurs.....</b>	<b>11</b>
1. Le traitement d'induction.....	11
2. Le traitement d'entretien.....	11
<b>D. Les complications après la transplantation.....</b>	<b>13</b>
<b>E. L'infection à Epstein-Barr Virus.....</b>	<b>14</b>
1. Épidémiologie.....	14
2. La physiopathologie.....	15
3. EBV et transplantation.....	16
4. La surveillance.....	17
5. Les traitements.....	18
<b>F. Rituximab : MabThera®.....</b>	<b>18</b>
1. La composition et le mécanisme d'action.....	18
2. Les modalités d'utilisation et les effets secondaires.....	19
3. Les indications.....	19
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>23</b>
<b>A. La population étudiée.....</b>	<b>23</b>
<b>B. Les critères de jugement.....</b>	<b>23</b>
<b>C. Le déroulement de l'étude.....</b>	<b>23</b>
<b>D. Les définitions.....</b>	<b>24</b>
<b>E. Les techniques de PCR EBV.....</b>	<b>24</b>
<b>F. Les statistiques.....</b>	<b>26</b>
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>27</b>
<b>A. Les données épidémiologiques.....</b>	<b>27</b>
<b>B. L'infection à l'EBV.....</b>	<b>30</b>
<b>C. L'instauration du traitement par rituximab.....</b>	<b>31</b>
<b>D. L'évolution de la charge virale EBV et des symptômes.....</b>	<b>32</b>
<b>E. Le suivi biologique.....</b>	<b>34</b>
<b>F. La seconde cure de rituximab.....</b>	<b>36</b>
<b>G. L'évolution après la greffe et la cure de rituximab.....</b>	<b>37</b>
1. Les complications.....	37
2. Au dernier suivi.....	39
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>41</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>48</b>

## **Abréviations**

ABM : Agence de Biomédecine

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide ribonucléique

CAKUT : *Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*

CMV : Cytomégalovirus

D+ : Donneur séropositif

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EBNA : *Epstein-Barr Nuclear Antigen*

EBV : *Epstein-Barr virus*

HHV6 : *Human herpes virus de type 6*

HSV : *Herpes simplex virus*

IL-2 : Interleukine 2

IRT : Insuffisance rénale terminale

LALT : Leucémie aigüe lymphoblastique T

Log : Logarithme

MMF : Mycophénolate mofétil

MRC : Maladie rénale chronique

m-TOR : *Mechanistic target of rapamycin*

NAPRTCS : *The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PTLD : Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder

R- : Receveur séronégatif

UI : Unité Internationale

VCA : *Viral capsid antigen*

## **Résumé**

### **Summary**

**Introduction:** EBV primary infection or reactivation is a serious concern in pediatric renal or hepatic transplantation, and it is responsible of significant morbidity and mortality. Treatment of EBV infections without Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD) is not consensual, especially for the use of rituximab.

**Materials and methods:** Patients under the age of 18 years, with a renal or hepatic graft, treated with rituximab for an EBV infection without PTLT in France were included. The effectiveness of rituximab on viral load and symptoms and its tolerance were analyzed.

**Results:** 28 patients were included, 80% of them with an unfavorable EBV mismatch (EBV positive donor, EBV negative recipient). EBV viral load was positive at a median time of 1.5 months after transplantation. EBV viral load was considered as high in 82.1% of cases before treatment, and 46% of the patients were symptomatic. 92.9% of patients had a negative viral load after treatment with a median time of 0.7 months. A rapid increase of the viral load was observed in 92.3% of these patients. The efficacy on the symptoms was inconstant. During the following, eight graft rejections were observed, as well as three malignant diseases, including two EBV related lymphomas. Infectious complications were frequent in 71.4% of the patients. Lymphopenia (71.4%), neutropenia (53.6%) and hypogammaglobulinemia were observed.

**Conclusion:** Rituximab appeared to be effective on the EBV viral load but very transiently. The effectiveness was inconstant for the resolution of the symptoms. Infections and three malignancies, including two EBV related lymphomas, were observed.

**Key words:** EBV, Rituximab, EBV viral load, pediatric renal transplantation, pediatric hepatic transplantation

## I. INTRODUCTION

### A. La maladie rénale chronique (MRC) chez l'enfant

#### 1. Épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale et/ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé au-dessous de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En pédiatrie, la fonction rénale peut être estimée par la formule de Schwartz, qui peut être utilisée jusqu'à l'adolescence :  $DFG = 36,5 * \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$  (1). La sévérité de l'atteinte rénale se classe en différents stades.

Tableau 1: Les stades de la maladie rénale chronique

Stades de la maladie rénale	Définitions	DFG (ml/min/1.72m <sup>2</sup> )
1	Atteinte rénale chronique sans insuffisance rénale	$\geq 90$
2	Insuffisance rénale légère	60 - 89
3	Insuffisance rénale modérée	30 - 59
4	Insuffisance rénale sévère	15 - 29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou traitement de suppléance

DFG : débit de filtration glomérulaire

L'insuffisance rénale terminale (IRT) à l'âge pédiatrique (< 20 ans) est rare par rapport à celle des plus de 20 ans avec 1 % d'enfant ou d'adolescent parmi les nouveaux patients en 2015 : ils étaient 142 enfants et adolescents de moins de 20 ans à démarrer un premier traitement de suppléance (dont 10 enfants de moins de un an), d'après le rapport REIN 2015 (2). En 2015, l'incidence brute de l'IRT traitée chez les moins de 20 ans était de 8,7 par million d'enfants dans cette tranche d'âge avec une augmentation avec l'âge (2). L'âge médian de ces enfants et adolescents est de 13,3 ans avec une prédominance d'atteinte chez les garçons (51,4 %). Des

données similaires sont retrouvées dans les pays européens : 12,1 par million d'enfants dans cette tranche d'âge en Italie, 11,9 en Belgique et 10,5 en France dans la cohorte de 1975 à 1990 (3).

## **2. Les étiologies**

Les étiologies de la MRC pédiatrique sont différentes de celles observées chez les adultes qui sont surtout représentées par les conséquences de l'hypertension artérielle et du diabète, et par la polykystose rénale autosomique dominante.

Elles peuvent être réparties en deux grands groupes : les néphropathies congénitales, qui représentent la majorité des IRT, et les néphropathies acquises. Les maladies congénitales regroupent les maladies génétiques mais aussi les uropathies et/ou dysplasies rénales regroupées sous le terme CAKUT pour *Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*.

Dans un rapport de *The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) en 2008, la cause de maladie rénale pédiatrique la plus fréquente était les CAKUT (48 %) (4). On note une augmentation de l'incidence des glomérulopathies avec l'âge. Cette étiologie principale est retrouvée dans d'autres études réalisées dans des pays européens (5) (6) (7).

Tableau 2 : Les étiologies de l'IRT de l'enfant selon des études sélectionnées, selon J. Harambat, *Pediatric Nephrology*, 2012 (3).

Study [reference]	Causes of CKD			Causes of ESRD			
	NAPRTCS [12]	Italian Registry [5]	Belgian Registry [13]	ANZDATA [27]	ESPN/ERA-EDTA Registry [28]	UK Renal Registry [29]	Japanese Registry [30]
Population	CKD (GFR<75)	CKD (GFR<75)	CKD (GFR<60)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)
Age range	0-20	0-19	0-19	0-19	0-15	0-15	0-19
Patients	Registered 1994-2007	Incident 1990-2000	Incident 2001-2005	Incident 2003-2008	Incident 2008	Incident 2004-2008	Prevalent 1998
Number of cases	7,037	1,197	143	369	499	428	582
<b>Etiology</b>							
CAKUT	3,361 (48%)	689 (58%)	84 (59%)	127 (34%)	182 (36%)	184 (43%)	208 (36%)
Hypodysplasia+reflux nephropathy	1,907	516	66	95		135	198
Obstructive uropathy	1,454	173	18	32		49	10
Glomerulonephritis	993 (14%)	55 (5%)	10 (7%)	108 (29%)	76 (15%)	78 (18%)	130 (22%)
HUS	141 (2%)	43 (4%)	9 (6%)	9 (2%)	29 (6%)		13 (2%)
Hereditary nephropathy	717 (10%)	186 (15%)	27 (19%)		112 (22%)		69 (12%)
Congenital NS	75	13	5	7		15	34
Metabolic disease			5		17	18	
Cystinosis	104	22	2	4			2
Cystic kidney disease	368 (5%)	101 (8%)	13 (9%)	25 (7%)	59 (12%)	49 (11%)	35 (6%)
Ischemic renal failure	158 (2%)	49 (4%)	3 (2%)	8 (2%)	11 (2%)		11 (2%)
Miscellaneous	1,485 (21%)	122 (10%)	10 (7%)	65 (18%)	52 (10%)	19 (4%)	83 (14%)
Missing/unknown	182 (3%)	40 (3%)		16 (4%)	37 (7%)	65 (15%)	34 (6%)

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RRT, renal replacement therapy; GFR, glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; NS, nephrotic syndrome; HUS, hemolytic uremic syndrome; NAPRTCS, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy

IRT : insuffisance rénale terminale

### 3. La transplantation rénale

La transplantation rénale fait partie des traitements de l'IRT avec la dialyse. En France, chez les moins de 15 ans, l'hémodialyse est la première modalité de traitement initial (46,8 %). La transplantation rénale est associée à de meilleurs résultats en terme de survie et de qualité de vie, pour un coût moindre. La priorité pédiatrique, créée en 1996, permet un accès plus rapide à la greffe que pour les patients adultes.

D'après le rapport 2015 de l'Agence de Biomédecine (ABM), 126 enfants étaient inscrits sur la liste de greffe, représentant 2,7 % des inscrits. La probabilité d'être greffé était de 53 % à 1 an et de 78 % à 2 ans. En 2015, 26,3 % des greffes rénales pédiatriques étaient préemptives et 19 % des greffons provenaient de donneurs vivants. L'activité de transplantation rénale pédiatrique est stable depuis plusieurs années avec une centaine de greffe par an (8).

La survie des enfants et adolescents après le début d'un traitement de suppléance est globalement bonne avec une probabilité de survie de 96,5 % à 5 ans. Les enfants débutant le traitement avant l'âge de 5 ans ont une survie légèrement moindre (92 % à 5 ans).

La survie à 5 ans des receveurs après greffe s'est améliorée entre 1985 et 1995 et entre 2006 et 2014 passant de 95,3 % à 98,5 % (8). On observe également une amélioration de la survie des greffons à 5 ans qui passe respectivement de 67,3 % pour la cohorte de patients greffés entre 1985 et 1995 à 82,9 % pour celle de 1996 à 2005 et à 85,6 % pour celle de 2006 à 2014 (8). Ceci est lié à la diminution des échecs précoces par une meilleure prévention des thromboses et à la diminution des rejets aigus. La survie des greffons dépend également de l'âge du receveur et du donneur, du type de donneur et du rang de la greffe. Le risque d'échec précoce est plus élevé chez les receveurs de moins de 2 ans (par thrombose) et le risque d'échec à long terme est plus grand chez les adolescents et jeunes adultes en raison notamment d'une moins bonne observance du traitement (9). La survie à 10 ans est meilleure pour les greffes avec un donneur vivant : 73,1 % versus 62 % avec un donneur décédé (8). Elle est également meilleure pour une première greffe que pour une retransplantation : 64,3 % versus 53,4 % (8). L'utilisation de donneurs optimaux chez les receveurs pédiatriques permet d'observer à 1 an après la greffe un débit de filtration glomérulaire du greffon supérieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez 90 % des receveurs pédiatriques contre 30 % chez les receveurs adultes.

## **B. L'insuffisance hépatocellulaire**

### **1. Épidémiologie**

L'insuffisance hépatocellulaire est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires à une défaillance aiguë des fonctions hépatiques. Elle est dite sévère lorsqu'il existe une diminution d'au moins 50 % des facteurs de coagulation, notamment du facteur V, et grave lorsqu'il existe une encéphalopathie hépatique. Le tableau clinique est polymorphe, les principaux signes

cliniques étant l'ictère, le syndrome hémorragique, l'hépatomégalie, le syndrome oedémato-ascitique, et l'encéphalopathie hépatique. Les signes sont très variables d'une étiologie à l'autre.

## **2. Les étiologies**

Parmi les étiologies responsables d'insuffisance hépatique, les cholestases et les cirrhoses, notamment l'atrésie des voies biliaires, sont les plus fréquentes. Le début est souvent néonatal (10). Aux États Unis, parmi les 1187 enfants ayant reçu une greffe hépatique entre 1995 et 2002, 55,6 % l'ont été pour des causes cholestatiques, dont 41.6 % suite à une atrésie des voies biliaires (11). La seconde étiologie la plus fréquente est les maladies métaboliques qui sont responsables d'une atteinte hépatique ou d'un déficit enzymatique hépatique exposant à des complications extra hépatiques graves. Les autres étiologies sont les hépatites fulminantes de causes virale ou médicamenteuse, et les tumeurs (notamment l'hépatoblastome qui est la plus fréquente des tumeurs hépatiques pédiatriques).

## **3. La transplantation hépatique**

En 2015, selon l'ABM, 101 enfants de moins de 18 ans étaient inscrits sur la liste d'attente de greffe. La majorité des greffes sont faites à partir de donneur cadavérique mais on note une augmentation du recours au don vivant avec 10 greffes en 2015 (8).

L'atrésie des voies biliaires reste l'indication dominante en greffe hépatique pédiatrique (12). Parmi les enfants greffés avant l'âge de 1 an, la majorité l'est pour une atrésie des voies biliaires, avec 65.6 % des cas aux États Unis (11). La majorité des greffes est réalisée après échec de la procédure chirurgicale par Kasai.

Les taux de survie des receveurs pédiatriques après une greffe hépatique réalisée entre 2006 et 2014 sont de 91,2 % à 1 mois, 85,4 % à 1 an et 83,2 % à 5 ans, taux significativement supérieurs

à ceux observés pour la période allant de 1985 à 1995 (8).

### **C. Les traitements immunosuppresseurs**

L'utilisation d'un traitement immunosuppresseur est indispensable lors des greffes d'organe pour prévenir les phénomènes de rejet du greffon. Il doit être maintenu durant toute la vie, le rejet pouvant arriver à n'importe quel moment après la greffe. Le traitement immunosuppresseur a pour objectif principal de bloquer l'activation et la prolifération lymphocytaire.

Deux phases de traitement sont réalisées : le traitement d'induction pour limiter le risque de rejet aigu et le traitement d'entretien qui est maintenu au long cours.

Les progrès dans les traitements immunosuppresseurs et leurs gestions ont permis de diminuer l'incidence des rejets aigus cellulaires en post greffe rénale, passant de 70 % à 16 % dans la cohorte américaine de 1987 à 1991 et celle de 2007 à 2013 (13).

#### **1. Le traitement d'induction**

Le principal traitement d'induction utilisé en France est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) (anti-CD25: basiliximab, Simulect®). L'IL-2 joue un rôle dans l'activation lymphocytaire, et par extension dans le rejet cellulaire aigu. Le récepteur de l'interleukine 2 est exprimé uniquement sur les lymphocytes T activés. L'anti-CD25 inhibe ainsi l'activation lymphocytaire (inhibition du 2ème signal). Il n'est utilisé qu'en traitement d'induction. Certaines situations à haut risque immunologique nécessitent l'utilisation de sérum anti lymphocytaire (SAL, ATGAM® et Thymoglobuline®) pour produire une profonde lymphopénie, pouvant durer plusieurs mois.

## 2. Le traitement d'entretien

Divers protocoles de traitement d'entretien existent en France et sont adaptés à chaque situation clinique et immunologique. Ils associent plusieurs thérapeutiques, le plus souvent un anti-calcineurine et un agent antiprolifératif, plus ou moins associés à des corticoïdes.

Les anti-calcineurines, la ciclosporine et le tacrolimus, ont révolutionné le pronostic des transplantations dans les années 1980 et restent encore un des traitements principaux. Le mécanisme d'action passe par l'inhibition de la calcineurine, ce qui bloque l'activation lymphocytaire. Les effets secondaires sont nombreux avec une néphrotoxicité, qui peut être aiguë ou chronique, une toxicité neurologique ainsi que des atteintes métaboliques comme le diabète pour le tacrolimus.

Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire sont l'azathioprine (AZA : Imurel®) et le mycophenolate mofétil (MMF : Cellcept®), qui a supplanté l'azathioprine en terme d'utilisation. Le MMF inhibe spécifiquement l'enzyme inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (nécessaire à la synthèse des acides désoxyribonucléique (ADN) et ribonucléique (ARN)), qui est particulièrement active au niveau des lymphocytes B et T. L'azathioprine est un analogue des bases puriques, qui inhibe la synthèse de l'ADN par antagonisme avec les purines. C'est un agent anti-prolifératif non spécifique. Ils sont dénués de néphrotoxicité et n'induisent pas de trouble métabolique. Leurs principaux effets secondaires sont hématologiques (anémie, leucopénie) et digestifs (diarrhée).

Les inhibiteurs de m-Tor (*mechanistic target of rapamycin*), la rapamycine, le sirolimus et l'everolimus, bloquent la transduction du signal de prolifération cellulaire déclenchée par l'interleukine 2 sur son récepteur en interagissant avec des kinases dites m-TOR. Ils agissent uniquement sur les lymphocytes T activés. Les effets indésirables sont métaboliques, digestifs, hématologiques, rénaux, pulmonaires et muqueux.

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire. Ils sont utilisés à faibles doses dans le cadre du traitement d'entretien, et à fortes doses dans le traitement curatif du rejet aigu. Les effets secondaires des corticoïdes sont nombreux : le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, les complications osseuses, le retard de croissance, les complications ophtalmologiques, les troubles trophiques, la prise de poids avec une répartition des graisses inhabituelle, les troubles neuropsychiques.

#### **D. Les complications après la transplantation**

Les principales complications après une greffe rénale sont les infections, les rejets, les maladies cardiovasculaires et les cancers, notamment les désordres lymphoprolifératifs (PTLD : *Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder*) dont les lymphomes induits par l'*Epstein-Barr Virus* (EBV) (environ 50 % des cancers) et les carcinomes cutanés (20 %) (4) (14) (15) (16) (17).

Les principales complications après une greffe hépatique sont, en post opératoire précoce, la dysfonction primaire du greffon liée à l'ischémie (3 %), les complications vasculaires (la thrombose artérielle hépatique (5-20 %), la thrombose de la veine hépatique (2-20 %) et portale (5-10 %)) (10) (11) (18). Les complications biliaires sont fréquentes en pédiatrie (10 à 30 %). Les autres complications sont les rejets et les infections (11) (18) (19).

Les infections observées après une greffe sont de trois types : les infections nosocomiales, les infections opportunistes liées à l'état d'immunosuppression et les infections communautaires. Le délai par rapport à la greffe est un élément déterminant. De 1 à 4 semaines après la greffe, les infections les plus fréquentes sont les infections nosocomiales et bactériennes. De 1 mois à 6 mois après la greffe, les infections les plus fréquentes sont les infections opportunistes du fait de l'immunosuppression. Ensuite les infections opportunistes sont plus rares, les plus fréquentes étant les infections communautaires avec des manifestations plus sévères que dans la population

générale.

La prévention des infections repose sur la vaccination qui doit être complétée, un suivi clinique et biologique, et une prophylaxie anti-infectieuse durant les premiers mois après la greffe (prévention de la pneumocystose et du cytomégalovirus (CMV)).

Les principales infections virales qui sont surveillées après greffe sont les infections à CMV, EBV, BK virus, et *Human Papilloma Virus*.

Le risque d'infection à CMV est lié au statut viral du donneur et du receveur. La plupart des infections est liée à un statut receveur négatif et donneur positif. Une prophylaxie par ganciclovir ou valganciclovir peut être prescrite pendant 3 à 6 mois (20). Elle est prescrite si le receveur est non immunisé pour le CMV (R-) avant la greffe et reçoit un greffon de donneur séropositif (D+) (21).

Une prophylaxie antivirale diminuerait la fréquence des autres infections opportunistes (21).

La prise en charge thérapeutique en cas d'infection virale est basée sur la diminution de l'immunosuppression et l'utilisation des traitements antiviraux par ganciclovir ou valganciclovir pour une durée de plusieurs semaines, adaptée à la clinique et à la réponse biologique.

## **E. L'infection à Epstein-Barr Virus**

### **1. Épidémiologie**

L'EBV est un virus ADN de la famille des herpès virus. Le réservoir est exclusivement humain. La séroprévalence est estimée à environ 95 % chez les adultes en France. L'étude américaine de Dowd retrouvait une séroprévalence de 66,5 % dans la population pédiatrique âgée de 6 à 9 ans (22). La transmission est interhumaine, le virus est généralement transmis par la salive mais peut également être transmis par voie sanguine lors d'une transfusion ou lors d'une greffe.

La primo-infection survient généralement durant l'enfance. Elle est asymptomatique la plupart du temps. Elle peut se manifester par un syndrome mononucléosique, de la fièvre, une asthénie, des

adénopathies, une angine, une hépatosplénomégalie. Une deuxième période de contamination touche les jeunes adultes et se manifeste classiquement par un syndrome mononucléosique. Il est impliqué dans le développement de plusieurs cancers : carcinome nasopharyngé, lymphome de Burkitt et autres lymphomes.

## **2. La physiopathologie**

L'EBV pénètre dans l'organisme au niveau de l'oropharynx et s'attache spécifiquement à certaines cellules épithéliales. Il s'y multiplie et lyse les cellules infectées : c'est le cycle lytique. Ce site initial de réplication explique la richesse de la salive en virions. L'infection des lymphocytes B par l'EBV survient lors de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés. Les lymphocytes B infectés sont activés et prolifèrent de façon polyclonale. Cela induit une réponse immunologique cytotoxique sous forme d'une prolifération polyclonale de lymphocytes T CD8+ qui correspond au syndrome mononucléosique. Chez les sujets immunocompétents, la lymphoprolifération B généralisée est contrôlée par la réponse immunitaire. La réponse humorale est dirigée contre les antigènes du virion (anticorps anti-VCA) puis contre les antigènes associés à la latence (anticorps anti-EBNA). Au-delà de la primo-infection, une phase de latence persiste : l'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B (environ un lymphocyte sur  $10^6$  chez le sujet immunocompétent), sous la forme de quelques copies de génome circulaire, les épisomes. Ces lymphocytes B persistent et les épisomes d'EBV se dupliquent à chaque division. Cette infection latente s'accompagne de l'expression d'une partie du génome viral sous forme d'antigènes de latence dont les EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen). Durant cette phase, une minorité de lymphocytes B infectés de façon latente entrent en phase d'infection lytique, par expression d'une protéine virale transactivatrice appelée ZEBRA. Il s'ensuit l'expression des protéines tardives, structurales de l'EBV, dont la protéine de capsid VCA (viral capsid antigen) et les glycoprotéines d'enveloppe. Parallèlement, les sujets sains anciennement infectés et séropositifs vis à vis de l'EBV

excrètent de temps en temps du virus dans leur salive. Ces réactivations virales sont sans conséquence chez l'immunocompétent. En revanche chez les sujets immunodéficients, le système immunitaire peut être incapable d'enrayer la prolifération de lymphocytes B qui peut devenir monoclonale.

### **3. EBV et transplantation**

L'immunosuppression post greffe conduit à une diminution de l'immunité cellulaire qui peut entraîner un contrôle insuffisant de la prolifération des lymphocytes B infectés par l'EBV. L'infection par l'EBV se déclare généralement la première année post greffe, au moment où l'immunosuppression est la plus élevée. C'est soit une primo-infection si le receveur, séronégatif avant la greffe, reçoit un greffon d'un donneur séropositif, soit une réactivation si le receveur a déjà été en contact avec l'EBV. Les formes sont de gravité croissante : asymptomatique, syndrome mononucléotique, PTLD. Une primo-infection post transplantation entraîne un risque important d'avoir une infection symptomatique voire de développer un PTLD. La présence d'un PTLD est associée à l'EBV dans la majorité des cas (60-80 %), surtout dans les formes précoces après la greffe (23). C'est la tumeur la plus fréquente chez les enfants en post greffe (52 %) (15).

Les enfants n'étant pas tous exposés à l'EBV avant la greffe, ils sont plus à risque de primo-infection que les adultes. Environ 30 % des greffes rénales pédiatriques sont réalisées avec un mismatch EBV défavorable (D+, R-). Avant la transplantation hépatique 60 à 80 % des patients sont séronégatifs pour EBV.

Le PTLD concerne 3 à 10 % des patients en post greffe (18) (24). Le risque est majeur lors de la première année, au moment où l'immunosuppression est la plus importante. Plusieurs facteurs de risque sont identifiés : l'âge jeune du receveur au moment de la greffe, le type d'organe transplanté avec un risque plus élevé dans les greffes intestinales, le statut séronégatif du receveur, le degré d'immunosuppression. Le type de traitement immunosuppresseur utilisé pourrait jouer un rôle :

l'utilisation du tacrolimus augmenterait le risque de survenue de PTLD par rapport à l'utilisation de la cyclosporine (25) (26) (27). Ce résultat est cependant controversé : dans l'étude de Bustamani il n'y avait pas de différence entre l'utilisation du tacrolimus et de la cyclosporine en cas de traitement d'induction alors que le risque de développer un PTLD était augmenté lors de l'utilisation du tacrolimus sans traitement d'induction (28). De plus, le traitement d'induction utilisé jouerait aussi un rôle dans la survenue d'un PTLD : les sérums anti-lymphocytaires (Thymoglobuline® et AGTAM®) augmentent le risque de survenue de lymphome non Hodgkiniens contrairement aux anticorps anti-récepteurs de l'IL2 (29).

#### **4. La surveillance**

La surveillance est à la fois clinique et biologique afin de faire le diagnostic de l'infection à EBV le plus tôt possible. Un suivi régulier de la charge virale par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) est réalisé dans la surveillance de routine en post transplantation mais il n'y a pas de consensus sur la fréquence de surveillance de la charge virale (30) (31). Le suivi peut être plus rapproché en présence de facteurs de risque (mismatch EBV défavorable lors de la greffe) ou en cas d'augmentation de la charge virale. L'intérêt de la surveillance de la charge virale EBV pour la survenue d'un PTLD a été suggéré dans les années 1990 (32) (33), de même que dans une étude plus récente où les enfants qui avaient un PTLD avaient une charge virale significativement plus élevée que ceux du groupe contrôle (34). Il a été montré récemment qu'une charge virale EBV élevée était un facteur de risque indépendant de développer un PTLD (35). Ces résultats sont cependant controversés par plusieurs études qui ne retrouvaient pas de corrélation entre la survenue d'un PTLD et l'évolution de la charge virale EBV (36) (37). Ceci était également retrouvé dans le cas de transplantation d'autres organes, comme la transplantation pulmonaire pédiatrique (38).

## **5. Les traitements**

Le premier principe de traitement lors d'une infection à EBV est la modulation des traitements immunosuppresseurs avec une adaptation des doses de ceux-ci (39). Une diminution du taux des immunosuppresseurs permet d'améliorer la réponse immunitaire contre le virus mais la réponse est très variable d'un individu à l'autre et comporte un risque de rejet (39) (40). Des thérapeutiques supplémentaires peuvent être employées. Il n'existe pas à ce jour de pratique standardisée dans le traitement des infections à EBV.

Les antiviraux tels que l'aciclovir, le valaciclovir, le valganciclovir et le ganciclovir agissent en inhibant l'ADN polymérase virale et suppriment la phase lytique de la réplication. Ils ont un intérêt thérapeutique en cas de réplication virale lors des primo-infections et des réactivations mais pas dans les phases de latence. Ils peuvent aussi être utilisés en prophylaxie en cas de mismatch défavorable (10). Leur utilisation reste controversée : on notait une réduction du nombre d'infection à EBV (41) et du nombre de PTLD jusqu'à 83 % dans l'étude de Funch (42) mais leur efficacité n'était pas démontrée dans d'autres études dont la méta-analyse d'Aldabbagh (43) (44).

Les injections d'immunoglobulines sont considérées comme un traitement adjuvant lors d'un PTLD. La chirurgie et la radiothérapie localisée peuvent être utilisées en cas de lésion isolée. Certaines équipes utilisent des chimiothérapies de type cyclophosphamide et corticoïde parfois associées au rituximab.

## **F. Rituximab : MabThera®**

### **1. La composition et le mécanisme d'action**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain. Il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée. Le rituximab se lie spécifiquement à la molécule transmembranaire

CD20, située sur les lymphocytes pré B et B matures. Le CD20 est présent sur les cellules B normales et malignes (notamment dans les lymphomes non hodgkiniens). Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par cytotoxicité dépendante du complément et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Il induit aussi une mort par apoptose.

## **2. Les modalités d'utilisation et les effets secondaires**

Le rituximab s'administre par voie intraveineuse. Son administration est précédée d'une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique. La posologie usuelle est de 375mg/m<sup>2</sup>. Les effets secondaires sont nombreux dont un syndrome de relargage de cytokine. Sur le plan hématologique, des neutropénies et des thrombopénies sont constatées. Des réactions cutanées peuvent être observées. Il induit une immunosuppression et parfois une hypogammaglobulinémie, exposant à un risque infectieux accru.

Une surveillance de l'hémogramme est recommandée dans le suivi. Les lymphocytes B commencent à augmenter vers la 24<sup>ème</sup> semaine et dans la majorité des patients une réapparition est présente à la 40<sup>ème</sup> semaine.

## **3. Les indications**

Actuellement, les indications du rituximab chez les adultes concernent majoritairement les cancers dont les lymphomes non hodgkiniens (45), et les leucémies lymphoïdes chroniques, qui est le plus souvent associé à des chimiothérapies (46). Il est aussi indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate et dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique en association avec les corticoïdes (46).

Le rituximab est cependant utilisé dans d'autres indications. Il est utilisé hors AMM dans le traitement des maladies auto-immunes en pédiatrie. Dans la plupart des indications suivantes, le rituximab est utilisé en association avec d'autres traitements conventionnels qui diffèrent selon l'indication : les cytopénies auto-immunes, les vascularites et maladies auto-immunes (lupus, arthrite juvénile, dermatomyosite juvénile, connectivite mixte, polyradiculonévrites auto-immunes, neuromyérite optique, myasthénie, sclérose en plaque et pemphigus rebelle), et le syndrome néphrotique (47).

Le rituximab est aussi utilisé dans les rejets humoraux post transplantation. Actuellement en France, le rituximab est parfois utilisé hors AMM dans la prévention ou le traitement curatif du rejet à médiation humorale, en greffe rénale chez les adultes et les enfants (48) (49). L'efficacité du rituximab dans le traitement des rejets humoraux, aigu ou chronique, est cependant controversée. Certaines études montrent un effet positif de l'utilisation du rituximab (50) (51) (52) (53), mais d'autres équipes montrent une absence d'amélioration de la fonction ou de la survie des greffons après le traitement pour un rejet humoral entre des protocoles avec ou sans rituximab (54) (55) (56). Cependant suite à une étude chez 22 patients présentant un rejet humoral aigu traité par rituximab (57), montrant une survie des patients de 86.4 % et une survie des greffons de 77 % à 12 mois, un protocole national est en cours (RITUX-ERAH) comparant l'intérêt du rituximab en plus du traitement standard du rejet humoral comprenant des bolus de solumédrol, des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses. Les premiers résultats à un an de suivi post injection de rituximab ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes pour le critère de jugement principal qui était l'échec du traitement à J12 (58). Un suivi de la cohorte est en cours pour évaluer le bénéfice à distance. L'utilisation du rituximab en complément des autres thérapeutiques pour le traitement du rejet humoral est associée à un risque accru d'infections (57).

L'administration de rituximab reste controversée pour les infections à EBV. Dans certaines études son efficacité a été montrée dans la prise en charge thérapeutique des syndromes lymphoprolifératifs (59) (60). L'étude de Oertel montrait une rémission complète chez 50 % des

patients en post greffe d'organe solide ayant un PTLD EBV induit après l'utilisation de rituximab en monothérapie (61). Des résultats similaires ont été trouvés en post greffe de moelle osseuse avec un taux de rémission d'environ 80 % et une bonne tolérance du traitement (62). L'efficacité du rituximab sur les PTLD non EBV induits est controversée : l'étude de Luskin montrait que le statut EBV des patients n'influçait pas la réponse thérapeutique du rituximab dans les PTLD alors que l'étude d'Oertel montrait que les patients EBV négatif avaient une moins bonne réponse thérapeutique au rituximab (61) (63). Il pourrait améliorer la survie des patients atteints de PTLD en tant que traitement de première ligne (64).

Les patients ayant eu une greffe de moelle osseuse sont aussi concernés par le risque d'infections à EBV qui est estimé à environ 1 %. L'incidence est plus élevée dans les 6 premiers mois après la transplantation (65). Certaines études ont décrit une utilisation préemptive du rituximab lors de la positivité de la PCR EBV en absence de symptômes de PTLD, permettant une réduction de la charge virale après une dose (66) (67) (68).

Dans les transplantations d'organe solide il a été montré un lien entre la charge virale et le risque de développer un PTLD (33) (34). De plus, les patients avec des symptômes de PTLD avaient une charge virale plus élevée que les patients asymptomatiques (69).

Le traitement des primo-infections et des réactivations EBV n'est pas standardisé (70). L'utilisation de rituximab en cas d'infection à EBV sans critère de malignité ou de PTLD n'est pas clairement établie dans les études. En transplantation cardiaque, où le risque de PTLD dans la 1<sup>ère</sup> année est élevé, le rituximab administré en cas de primo-infection ou réactivation à EBV (selon la charge virale) diminuerait la survenue d'un PTLD (71). Cela a également été montré sur une cohorte de patients adultes transplantés rénaux, en cas de mismatch EBV défavorable : aucun patient ayant reçu du rituximab n'avait développé de PTLD (72). Une étude récente a montré qu'un traitement préventif par rituximab 4 semaines avant une greffe rénale avec donneur vivant avec un mismatch EBV défavorable semblait réduire le risque de virémie et de PTLD chez le receveur au décours de la greffe. En effet, les 12 receveurs d'une greffe avec donneur décédé (sans injection de

rituximab 4 semaines avant la greffe) avaient présenté une séroconversion EBV, 58 % (7/12) d'entre eux une virémie EBV et 8% (1/12) un PTLD, alors que parmi les 5 receveurs d'une greffe avec donneur vivant ayant reçu du rituximab avant la greffe, 3 n'avaient pas présenté de séroconversion EBV, et aucun de virémie EBV ou de PTLD (73).

D'après la littérature actuelle, la place du traitement par rituximab lors d'une infection à EBV, symptomatique ou asymptomatique, n'est pas standardisée ni consensuelle en post greffe rénale ou hépatique dans la population pédiatrique. Il n'y a pas à ce jour d'étude montrant avec certitude l'efficacité du traitement dans cette indication. De plus, il existe un manque de données concernant la tolérance du traitement notamment sur les risques infectieux.

Cette étude tente d'apporter des éléments de réponse à partir d'une population pédiatrique française greffée rénale et/ou hépatique.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **A. La population étudiée**

Cette étude portait sur les enfants, âgés de moins de 18 ans au moment de la greffe, ayant reçu un transplant rénal et/ou hépatique, quel que soit le rang de la greffe, et ayant bénéficié d'un traitement par rituximab dans le cadre d'une infection à EBV, dans plusieurs centres français réalisant des transplantations pédiatriques. L'ensemble des centres français réalisant des greffes rénales a été contacté pour participer à l'étude. Les centres ayant des patients répondant aux critères d'inclusion étaient Lyon, Nantes, Nice, Paris Necker, Paris Robert Debré et Strasbourg. Les autres centres n'avaient pas de patients éligibles (Bordeaux, Lille, Marseille, Toulouse) ou n'avaient pas répondu aux sollicitations de participation (Nancy).

Les patients ayant été traités par rituximab pour un lymphome ou pour un rejet humoral étaient exclus de l'étude. Un patient a été exclu car il avait reçu du rituximab en post greffe hépato-rénale dans le cadre d'un traitement d'induction de greffe de moelle osseuse.

### **B. Les critères de jugement**

Le critère de jugement principal était l'efficacité du traitement par rituximab sur les symptômes cliniques et sur la charge virale EBV. Les critères secondaires étaient la survenue de PTLD et/ou de lymphome, les effets secondaires du traitement, les complications cliniques et biologiques du traitement et la survie des greffons et des patients.

### **C. Le déroulement de l'étude**

Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, non interventionnelle, multicentrique. Elle n'a entraîné aucune modification de prise en charge des enfants transplantés rénaux et

hépatiques dans les différents centres. Les traitements immunosuppresseurs ainsi que les prophylaxies antivirales utilisés dans le cadre de la greffe ont été ceux habituellement prescrits. Il n'y avait pas surcoût pour les centres participants.

Le centre investigateur principal était le CHU de Nantes. Le recueil de données était réalisé par l'analyse des dossiers (documents papiers ou informatiques) dans chaque centre par un investigateur référent ou par un investigateur du centre principal. Des données démographiques, cliniques et biologiques étaient recueillies pour chaque enfant inclus au cours du suivi habituel après la greffe. Les dates de suivi correspondaient au suivi habituellement réalisé au cours du suivi post greffe.

L'ensemble des données était transmis au centre investigateur principal.

La législation française à propos des études observationnelles rétrospectives ne requière pas d'autorisation par les autorités compétentes ni l'avis du comité d'éthique.

#### **D. Les définitions**

Une neutropénie était définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieurs à  $1500/\text{mm}^3$ . Une hypergammaglobulinémie et une hypogammaglobulinémie étaient définies selon le seuil déterminé par les différents laboratoires selon l'âge du patient. La déplétion en CD19 était considérée par un seuil inférieur à  $0,005 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et une lymphopénie en CD19 pour un seuil inférieur à  $300/\text{mm}^3$ .

#### **E. Les techniques de PCR EBV**

Les techniques de mesure des PCR EBV étaient différentes selon les centres. Il n'existe pas en France d'uniformité des techniques de PCR EBV et d'uniformité d'expression des résultats de la charge virale, même lorsque la nomenclature logarithme (Log) /Unités internationales (UI) est utilisée. Dans la littérature, à cause des diversités de technique, on ne trouve pas de cut-off

international permettant d'évaluer la charge virale ainsi que le seuil déterminant une intervention thérapeutique (74). Certaines équipes tentent de déterminer des cut-off et de créer un algorithme afin de détecter précocement les PTLD (75) et de donner des seuils pour une intervention thérapeutique comme dans l'étude de Cesaro où la prise en charge thérapeutique est réalisée pour un seuil égal ou supérieur à  $\geq 300$  génomiques copies  $10^5$  des cellules mononucléaires du sang périphérique (76). Ces éléments compliquent la comparaison des données publiées et l'extrapolation des cut-offs proposés dans la littérature aux autres techniques de PCR. Les mesures des charges virales étaient cependant comparables chez un même patient lorsque le suivi était réalisé dans un même centre. Pour homogénéifier les données et permettre une comparaison entre les patients, un recueil d'informations sur la technique PCR EBV dans les différents centres a été réalisé. Elles concernaient le substrat analysé (sang total ou plasma), les unités utilisées (copies/ml, log/copies, log/UI), le type de matrice (commerciale ou créée par le centre), les seuils de détection minimaux de la charge virale, la présence ou non d'un classement des charges virales selon leur taux et leur implication thérapeutique. Les données ont été converties en unité logarithmique. Elles ont été classées grâce aux informations obtenues sur les techniques des différents laboratoires en trois groupes : charge virale faible :  $< 3$  log copies/ml ou  $< 3$  log UI/ml, charge virale modérée : entre 3 et 4 log copies/ml et entre 3 et 4 log UI/ml et charge virale élevée :  $> 4$  log copies/ml ou  $> 4$  log UI/ml.

L'ensemble des centres réalisait les PCR EBV sur du sang total et non sur du plasma. Certains centres avaient changé de technique de PCR au cours des années de suivi de la cohorte. Plusieurs centres utilisaient des PCR commerciales de type EBV R gene avec des résultats exprimés en copies/ml (Lyon, Strasbourg, Paris Necker). L'hôpital Robert Debré utilisait une technique de PCR créée dans leur centre de 2013 à 2015, avec auparavant une matrice à partir du Kit EBV PCR V1 Abbott puis une PCR commerciale de type PCR Realtime EBV à partir de 2015. L'hôpital de Nantes utilisait une PCR non commerciale exprimée en copies/ml puis en UI/ml. L'hôpital de Lyon avait changé de technique de PCR en 2014 et utilisait à partir de 2014 un kit VELA avec des

résultats exprimés en log/UI.

## **F. Les statistiques**

Les résultats étaient décrits sous forme de pourcentage, médiane et quartiles, calculés avec le logiciel Excel. La courbe de survie était réalisée à partir du logiciel GraphPad Prism.

### III RESULTATS

Au total, 28 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients ayant reçu du rituximab à plusieurs reprises pour cette indication ont été inclus. Les patients ayant reçu du rituximab pour un rejet humoral ou un lymphome n'ont pas été inclus. Les greffes ont été réalisées du 4 mars 2003 au 7 septembre 2016. Leur suivi respectif était recueilli jusqu'à la date de la dernière consultation connue. Leur répartition entre les centres est indiquée dans le diagramme 1.

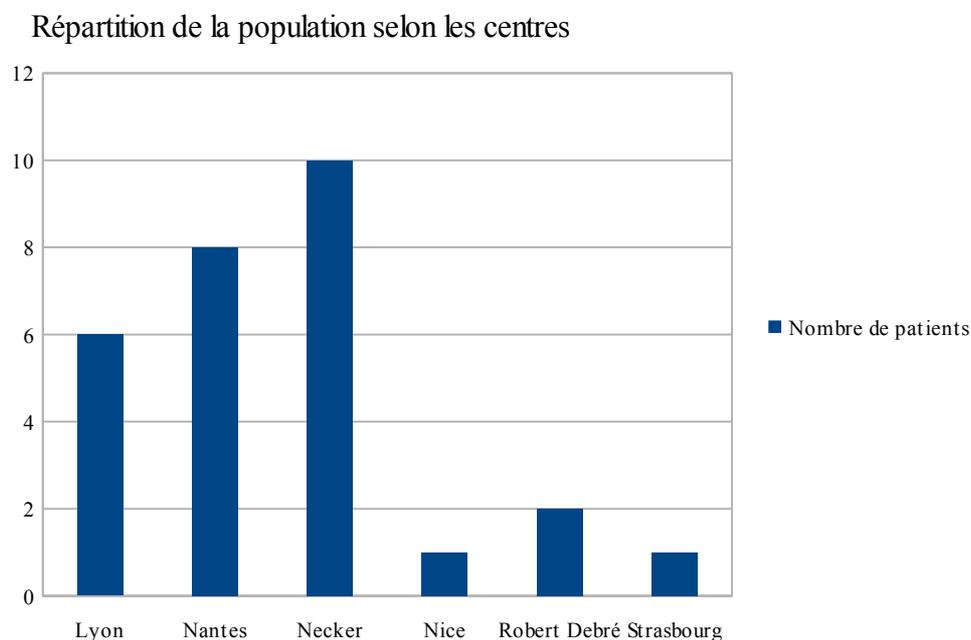


Diagramme 1

#### A. Les données épidémiologiques

Les principales données épidémiologiques de la population et leurs caractéristiques à la première greffe sont présentées dans la table 3.

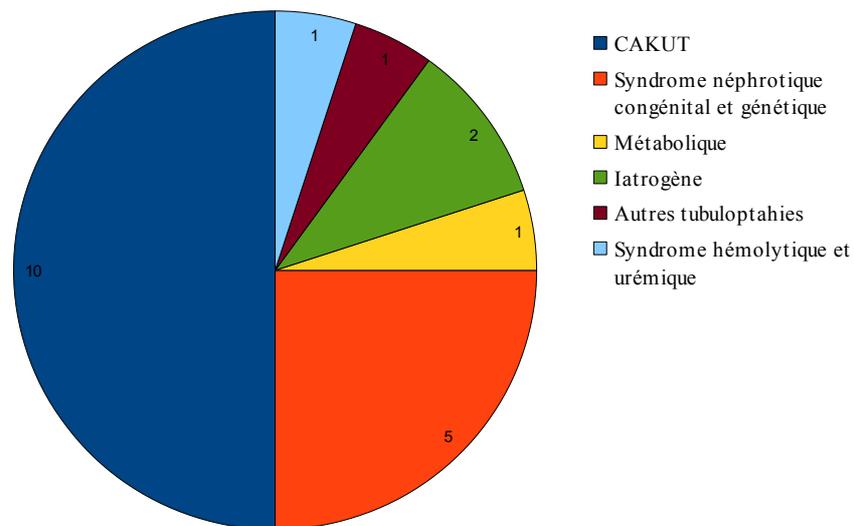
Le sexe ratio était de 0,6. L'âge médian au moment de la greffe était de 43,4 mois [23,7 ; 82,5]. Les extrêmes étaient 12,3 mois et 202,8 mois. La médiane du nombre d'incompatibilité HLA

A-B-DR-DQ par patient était à 5 [4,0 ; 5,0].

Pour ces premières greffes, 71,4 % étaient des greffes rénales, 14,3 % des greffes hépatiques et 14,3 % des greffes combinées foie-rein. Une seule greffe était réalisée à partir d'un donneur vivant.

Les étiologies des défaillances rénales et hépatiques sont indiquées dans les diagrammes 2 et 3.

Etiologies des greffes rénales



CAKUT : *Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*

Diagramme 2

Etiologies des greffes hépatiques et combinées foie-rein

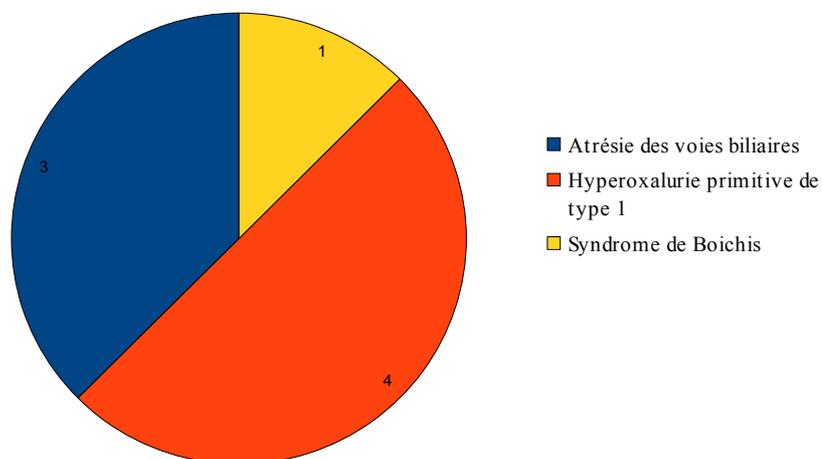


Diagramme 3

Quatre patients avaient eu une seconde greffe. Il s'agissait uniquement de greffes rénales. Chez ces patients, la greffe considérée pour les analyses statistiques était la première greffe même si une patiente avait reçu sa première cure de rituximab après la seconde greffe car il a été considéré comme greffe de référence la première greffe qui correspond au début de l'immunosuppression.

Un traitement d'induction était réalisé dans 96 % des cas (24/25), avec principalement du Simulect® (21/23 soit 91,3 %).

Le tacrolimus était le principal traitement d'entretien utilisé en post greffe : 92,3 % des cas (24/26).

La ciclosporine était utilisée dans 7,7 % des cas. Les autres traitements étaient le Cellcept® (61,5 %) et l'Imurel® (42,3 %). Des corticoïdes étaient administrés chez 69,2 % des patients.

Un seul patient (3,6 %) avait un statut receveur positif EBV avant la greffe. Un mismatch défavorable EBV était présent dans 80 % des cas (20/25). Seulement 4 patients (14,3 %) avaient un statut CMV positif avant la greffe. Un mismatch défavorable CMV était présent chez 37,0 % des patients (10/27). Un traitement antiviral prophylactique après la greffe était administré dans 56,5 % des cas (13/23) : 9 par valganciclovir (Rovalcyte®), 3 par aciclovir (Zovirax®) et un par ganciclovir (Cymevan®). L'indication du traitement prophylactique était chez tous les patients la présence d'un mismatch défavorable CMV et/ou EBV.

Table 3 : Les données épidémiologiques de la population et caractéristiques de la première greffe

	Pourcentage/Médiane et intervalle interquartile	Effectifs
Garçons/Filles	60,7 % / 39,3 %	n = 28
Age (mois)	43,4 [23,7 ; 82,5]	n = 28
Poids (Kg)	16,0 [12,3 ; 24,0]	n = 26
Taille (cm)	100,0 [87,5 ; 125,0]	n = 23
Greffe préemptive	33,3 %	n = 24
Donneur vivant	3,6 %	n = 28
Nombre d'incompatibilités HLA A-B-DR-DQ	5,0 [4,0 ; 5,0]	n = 21
Dialyse post greffe	3,6 %	n = 28
Receveur EBV négatif/positif	96,3 % / 3,7 %	n = 27
Donneur EBV négatif/positif	16% / 84%	n = 25
Mismatch EBV défavorable	80 %	n = 25
Receveur CMV négatif/positif	85,7 % / 14,3 %	n = 28
Donneur CMV négatif/positif	55,6 % / 44,4 %	n = 27
Mismatch CMV défavorable	37 %	n = 27
Prophylaxie antivirale	56,5 %	n = 23
Traitement d'induction	96 %	n = 25
Traitement d'entretien		
Tacrolimus/Ciclosporine	92,3 % / 7,7 %	n = 26
Cellcept®/Imurel®	61,5 % / 42,3 %	n = 26
Corticoïdes	69,2 %	n = 26
Créatinine J7 post greffe (µmol/l)	52,5 [4,5 ; 108,8]	n= 18

EBV : *Epstein-Barr Virus*, CMV : cytomégalovirus , J7 : 7<sup>ème</sup> jour

## B. L'infection à l'EBV

Le délai médian de positivité de la PCR EBV après greffe était de 1,5 mois, [1,0 ; 3,7]. À la positivité, les données étaient réparties selon trois groupes : 23,1 % des valeurs étaient dans le groupe charge virale faible, 19,2 % dans le groupe charge virale modérée et 57,7 % dans le groupe charge virale élevée. Il s'agissait d'une primo-infection à EBV pour la majorité des patients (96,4 % des cas).

Des symptômes cliniques ou biologiques d'infection à EBV étaient présents chez 46,4 % des patients (13/28). Ils sont décrits dans la table 4. Pour 11 patients, le délai d'apparition entre les

symptômes et la date de greffe était connu, la médiane était de 6,0 mois, [4,0 ; 10,5].

Table 4 : Les signes cliniques et biologiques de l'infection à EBV

	Effectifs n = 28
Hématologiques	14,3 %
Anémie	7,1 %
Purpura thrombopénique	7,1 %
ORL (atteinte des amygdales, du cavum)	10,7 %
Adénopathies	25 %
Digestifs (invagination intestinale aiguë, colite, cytolysé hépatique)	17,9 %

EBV: *Epstein-Barr Virus*, ORL : Oto-rhino-laryngologie

La charge virale maximale détectée avant la première dose de rituximab était connue chez 20 patients : 90% (18/20) de ces valeurs appartenaient au groupe charge virale élevée. Le délai médian séparant la charge virale maximale connue et la première dose de rituximab était inférieur à un mois (0,7 mois, [0,2 ; 1,6]).

Une adaptation des traitements immunosuppresseurs avant la réalisation du traitement par rituximab a été effectuée chez 88 % des patients (22/25). Le traitement par rituximab a été effectué en présence de symptômes chez 46,4 % des patients. Les autres patients ont été traités pour une charge virale élevée sans symptômes.

### C. L'instauration du traitement par rituximab

La charge virale précédant l'injection de rituximab était dans le groupe charge virale élevée chez 82,1 % des patients et dans le groupe charge virale modérée chez 17,9 % des patients. Le délai médian de la première dose de rituximab par rapport à la date de greffe était de 18,9 mois [9,6 ; 44,3]. Les injections de rituximab pour une infection à EBV ont été réalisées entre le 01 janvier 2006 et le 31 décembre 2016. Les patients ont reçu entre 1 et 4 doses de rituximab avec une médiane à 2 doses. La posologie usuelle utilisée était de 375 mg/m<sup>2</sup> par perfusion.

## D. L'évolution de la charge virale EBV et des symptômes

Le diagramme 4 montre l'évolution de la charge virale EBV au cours des 6 mois qui suivaient la première injection de rituximab pour chaque patient.

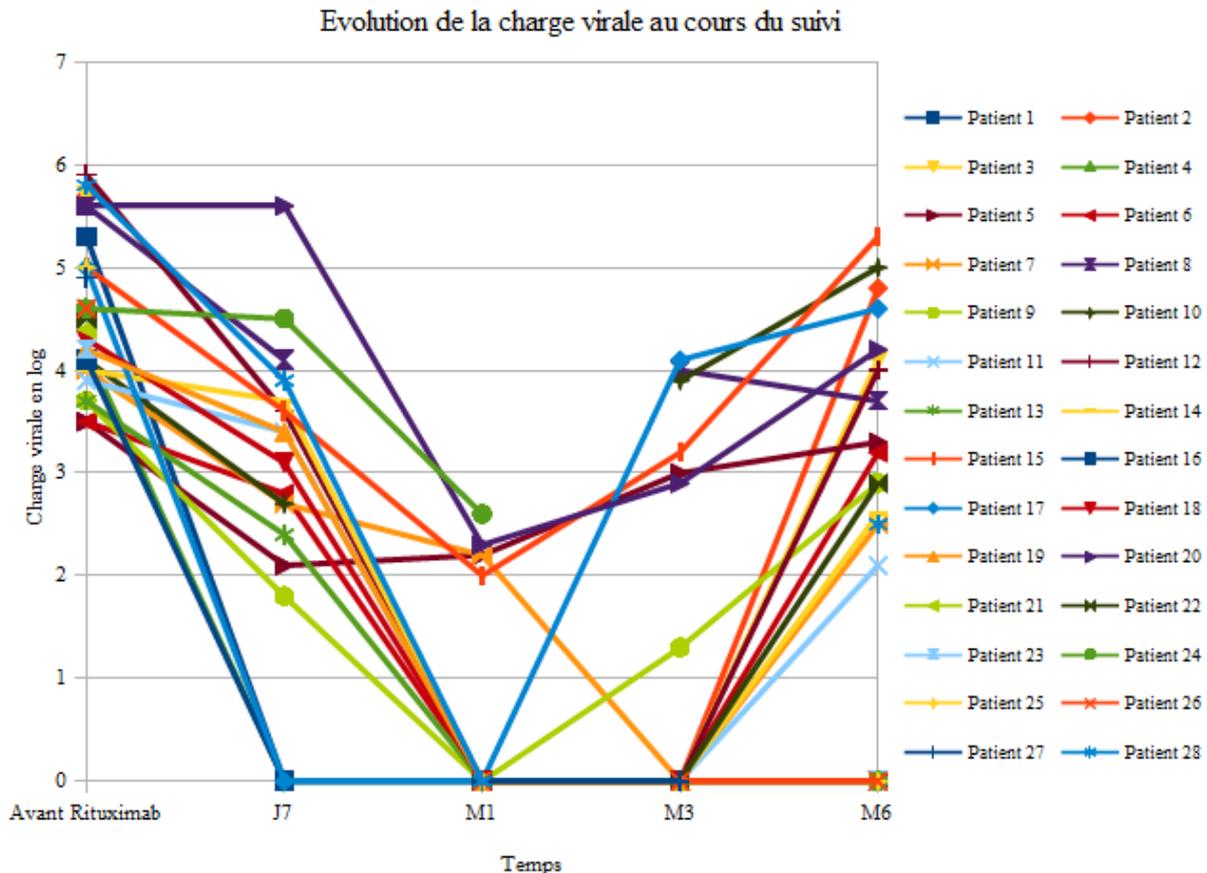


Diagramme 4

J7 : 7ème de jour suivi, M1 : 1er mois de suivi, M3 : 3ème mois de suivi, M6 : 6ème mois de suivi.

Pour le patient 5, la courbe du graphique ne permet pas de voir la date de la charge virale négative car elle était négative à 1,7 mois avec une ré-ascension à 2,4 mois. Ces deux points sont situés entre M1 et M3 où les charges virales étaient positives.

Pour le patient 15, la courbe du graphique ne permet pas de voir la date de la charge virale négative car la ré-ascension était à 0,9 mois. La date de la charge virale négative était située entre J7 et M1 où les charges virales étaient positives.

Au cours du suivi, 92,9 % des patients avaient une charge virale négative après la cure de rituximab. Deux patients n'ont jamais eu de charge virale EBV négative. Une charge virale négative était obtenue dans un délai médian de 0,7 mois, [0,6 ; 1,7]. Parmi les patients ayant eu une charge

virale négative, seulement deux patients n'ont pas eu de nouvelle positivité de la charge virale et ont gardé une charge virale négative jusqu'à la date du dernier suivi. Leur recul entre la date du dernier suivi et la première dose de rituximab était chez ces deux patients de 6,7 mois et 18,9 mois. Une charge virale à nouveau positive était constatée chez 92,3 % des patients (24/26) avec un délai médian de positivité par rapport à la première dose de rituximab de 4,2 mois, [2,9 ; 7,6]. A la ré-ascension la majorité des charges virales, 78,3 % (18/23), étaient considérées comme faibles, 13,0 % comme modérées et 8,7 % comme élevées.

Parmi les 13 patients symptomatiques, l'évolution des symptômes était connue pour 10 d'entre eux à J7 et à M1 puis pour 9 d'entre eux pour le reste du suivi. À J7, 50 % (5/10) des patients étaient encore symptomatiques puis 30 % (3/10) à M1 puis 22,2 % (2/9) de M3 à M6. Un des deux patients qui avaient des symptômes persistants au delà de 6 mois n'avait jamais eu de charge virale négative. La table 5 montre l'évolution de la charge virale et des symptômes après le traitement.

Table 5 : L'évolution de la charge virale et des symptômes pour les 13 patients symptomatiques

Patients	Avant rituximab	J7	M1	M3	M6	Délai de négativation de la charge virale (mois)
Charge virale log (UI/ml ou copies/ml) / Symptômes +/-						
1	5,3 / +	0 / -	0 / -	0 / -	0 / -	0,6
4	4,2 / +	0 / I	0 / I	0 / I	0 / I	0,3
5	3,5 / +	2,1 / +	2,2 / -	3 / -	3,3 / -	1,7
6	3,5 / +	2,8 / +	0 / -	0 / -	3,2 / -	0,5
7	4 / +	2,7 / +	2,2 / +	0 / -	2,5 / -	2,1
8	5,6 / +	4,1 / -	Faible / -	4 / -	3,7 / -	0,4
9	3,7 / +	1,8 / +	0 / +	1,3 / +	2,9 / +	0,9
10	4,1 / +	2,7 / +	Faible / +	3,9 / +	5 / +	Jamais
11	3,9 / +	3,4 / -	0 / -	0 / -	2,1 / -	0,7
13	3,7 / +	2,4 / -	0 / -	0 / -	0 / -	0,5
17	5 / +	0 / I	0 / I	4,1 / I	4,6 / I	0,8
26	4,6 / +	I / I	0 / I	0 / I	0 / I	0,7
28	5,8 / +	3,9 / -	0 / -	I / I	2,5 / I	0,7

+/- : symptômes présents / symptômes absents, I : indéterminé, UI: unité internationale, J7 : 7ème jour de suivi après rituximab, M1 : premier mois de suivi, M3 : troisième mois de suivi, M6 : sixième mois de suivi

### E. Le suivi biologique

Le suivi des sous-populations lymphocytaires n'avait pas été systématique pour tous les patients. Tous les patients ayant eu au moins un dosage de CD19 après la cure de rituximab ont eu un taux de CD19 négatif dans le suivi. L'évolution du taux de CD19 (négatif et positif) au cours du suivi est montrée au diagramme 5.

### Evolution du taux de CD19 au cours du suivi

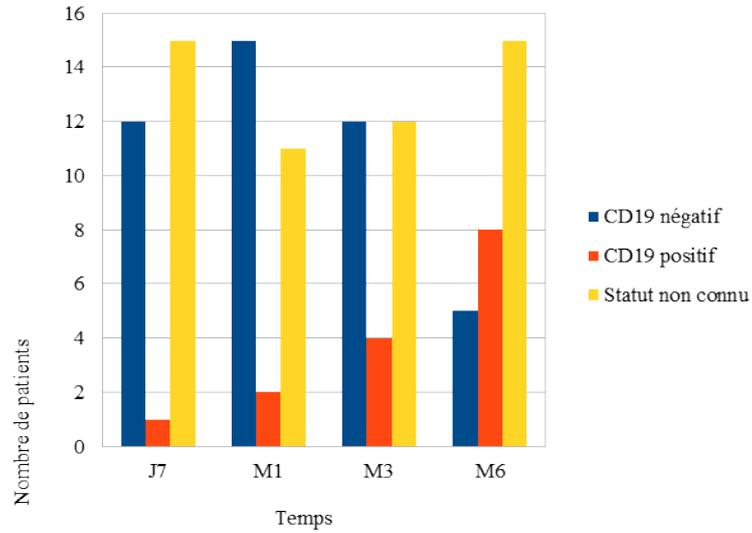


Diagramme 5

J7 : 7ème de jour suivi, M1 : 1er mois de suivi, M3 : 3ème mois de suivi, M6 : 6ème mois de suivi

Le diagramme 6 montre l'évolution au cours du temps du taux des gammaglobulines.

Au total, une hypogammaglobulinémie a été constatée chez 4 patients et une hypergammaglobulinémie chez 9 patients.

### Evolution du taux des gammaglobulines au cours du suivi

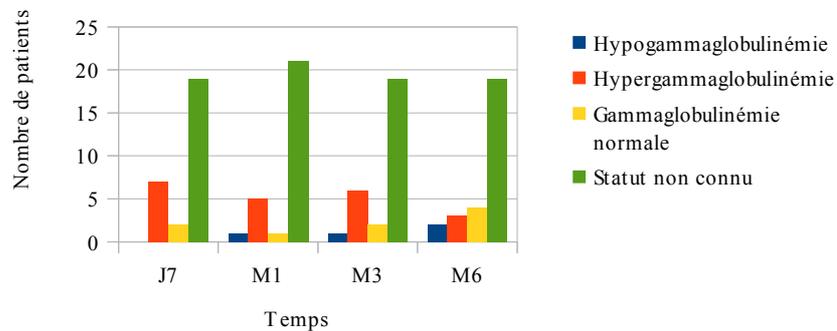


Diagramme 6

J7 : 7ème de jour suivi, M1 : 1er mois de suivi, M3 : 3ème mois de suivi, M6 : 6ème mois de suivi

## F. La seconde cure de rituximab

Cinq patients avaient reçu une seconde cure de rituximab dont un des deux patients qui n'avait jamais eu de charge virale négative suite à la première cure. Un seul patient était traité pour des symptômes (16,7 %). La charge virale avant la dose de rituximab était dans le groupe charge virale élevée pour ces patients. Pour cette cure, 80 % des patients avaient reçu une perfusion unique de rituximab et un patient avait reçu 4 perfusions.

Le diagramme 7 montre l'évolution de la charge virale EBV au cours des 6 mois qui suivaient la seconde cure de rituximab.

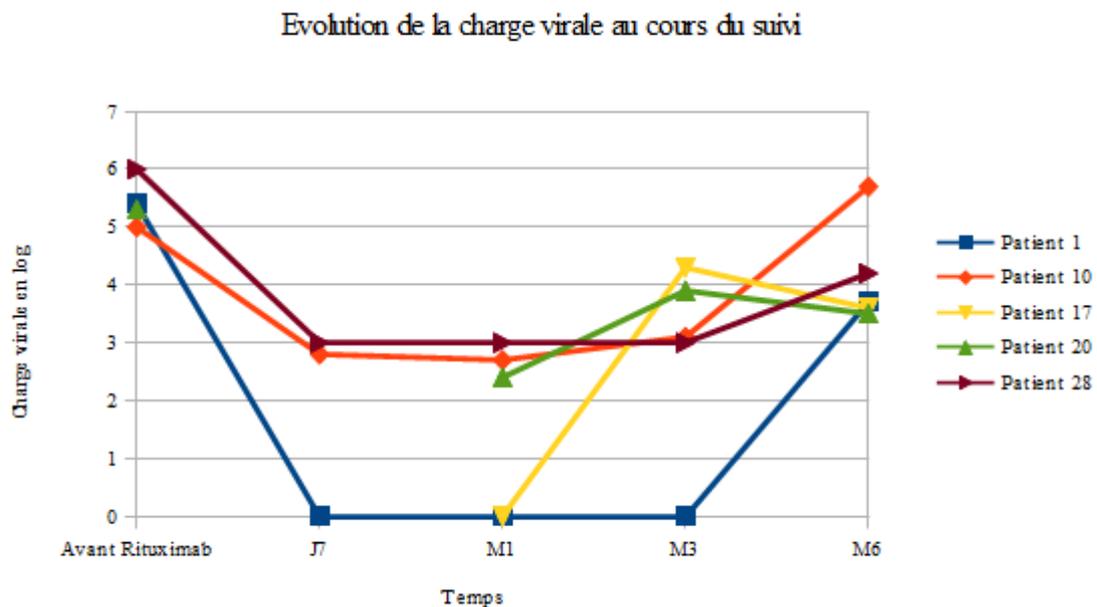


Diagramme 7

J7 : 7ème de jour suivi, M1 : 1er mois de suivi, M3 : 3ème mois de suivi, M6 : 6ème mois de suivi.

Le délai médian pour l'apparition d'une charge virale négative était inférieur à un mois (0,7 mois, [0,5 ; 0,7]). Le patient qui n'avait jamais eu une charge virale négative au décours de la première cure, n'a jamais eu de charge virale négative au décours de la seconde. Une ré-ascension de la charge virale était constatée chez tous les patients. Le délai médian de positivité par rapport à la seconde cure de rituximab était de 3,0 mois, [2,4 ; 3,2].

Les symptômes avaient disparu entre J7 et M1 pour le patient symptomatique.

Une lymphopénie CD19 a été constatée chez 75% des patients ayant eu un taux de CD19 au cours du suivi. Le 5<sup>ème</sup> patient avait eu un dosage uniquement à M6 : le taux de CD19 était positif.

## **G. L'évolution après la greffe et la cure de rituximab**

### **1. Les complications**

Des épisodes infectieux notables ont été constatés chez 71,4 % des patients (20/28) au cours du suivi. Trois patients avaient eu une infection à BK virus définie par une positivité de la charge virale sanguine (10,7 %) avec un cas qui s'était compliqué d'une néphropathie à BK virus prouvée par la biopsie rénale. Les autres infections virales ont été : une positivité de la PCR CMV sanguine chez 14,2 % des patients (4/28), deux infections à *Human herpes virus* de type 6 (HHV6) (PCR positives), une infection à *Herpes simplex virus* (HSV), une primo-infection à hépatite C et une infection à parvovirus. Les autres atteintes infectieuses ont été des infections pulmonaires (28,6 %), urinaires (25 %) et oto-rhino-laryngologiques (ORL) (10,7 %). Deux enfants avaient eu des parasitoses digestives.

Sur le plan hématologique, une lymphopénie (liée à une déplétion en CD19) était présente chez 71,4 % des patients. Les complications hématologiques étaient présentes chez 60,7 % des patients (17/28) : 53,6 % des patients avaient une neutropénie (15/28), 14,3 % des patients avaient une anémie (4/28), et un patient avait une thrombopénie (3,6 %).

Il y a eu 8 rejets (28,6 %) dans la cohorte : 2 rejets de greffon hépatique et 6 rejet de greffon rénal. Le rejet était mixte dans un cas, humoral dans 3 cas et non déterminé à partir des éléments du dossier dans les autres cas. Les rejets ont été responsables de trois pertes de greffons rénaux.

Trois patients ont développé une pathologie maligne : une leucémie aiguë lymphoblastique T (LALT) et deux lymphomes de Burkitt qui étaient EBV induits. Le délai d'apparition de la

pathologie maligne par rapport à la date de la première injection de rituximab était de 71,8 mois pour la LALT et de 13,3 et 30,7 mois pour les deux lymphomes de Burkitt. La charge virale EBV au moment du diagnostic était négative pour la LALT et dans le groupe charge virale élevée pour les deux lymphomes de Burkitt, avec des charges virales à 5,7 log UI et 5,2 log UI. Le délai d'apparition de la LALT par rapport à la date de la première greffe était de 88,4 mois, et de 27,2 et 92,2 mois pour les lymphomes. Le patient atteint par la LALT avait reçu une cure de rituximab comprenant 4 perfusions. Un des patients atteints du lymphome de Burkitt avait eu deux cures de rituximab avec un total de 7 doses alors que l'autre patient avait reçu une dose unique de rituximab.

Les autres complications étaient des complications chirurgicales (per-opératoires et à distance), des retards de croissance et des complications respiratoires chroniques.

Les complications constatées sont rapportées dans la table 6.

Table 6 : Les complications

	n = 28
<u>Complications infectieuses</u>	71,4 %
Virales	39,3 %
- BK virus	10,7 %
- CMV	14,3 %
- HHV6	7,1 %
- Hépatite C	3,6 %
- Herpes simplex virus	3,6 %
- Parvovirus	3,6 %
Urinaires	25,0 %
Pulmonaires	28,6 %
- Coqueluche (Bordetella pertussis)	3,6 %
- Mycoplasme	3,6 %
ORL	10,7 %
Parasitoses (giardiose, microsporidiose)	7,1 %
<u>Complications hématologiques</u>	60,7 %
Neutropénie	53,6 %
Anémie	14,3 %
Thrombopénie	3,6 %
<u>Rejets</u>	28,6 %
<u>Pathologies malignes</u>	10,7 %
LALT	3,6 %
Lymphome de Burkitt	7,1 %

HHV6 : Human herpes virus de type 6, CMV : cytomégalovirus,  
 ORL : oto-rhino-laryngologie, LALT : leucémie aiguë  
 lymphoblastique T

## 2. Au dernier suivi

L'âge médian des patients était de 11,4 ans [8,6 ; 15,1]. Le recul médian par rapport à la première greffe était de 77,9 mois, [39,6 ; 118,0]. La médiane de la créatinine était à 67,0  $\mu\text{mol/l}$  [49,1 ; 103,0].

La survie des patients était de 100 %.

La survie des 8 greffons hépatiques était de 100 %. Trois patients avaient un greffon rénal non fonctionnel. La cause de la perte de greffon était due à une récurrence de syndrome néphrotique et à deux rejets. La survie des 24 greffons rénaux issus de la première greffe était de 91 % à 1 an. Les deux pertes de greffons étaient liées à des complications opératoires immédiates, à type de

thrombose artérielle et veineuse, responsables d'une transplantectomie à J0 et J4. La survie des greffons rénaux de la première greffe était à 5 ans de 92 %, et à 10 ans de 69 %. Le diagramme 8 montre la courbe de survie des greffons rénaux de la première greffe au cours du temps.

Courbe de survie des greffons rénaux de la première greffe

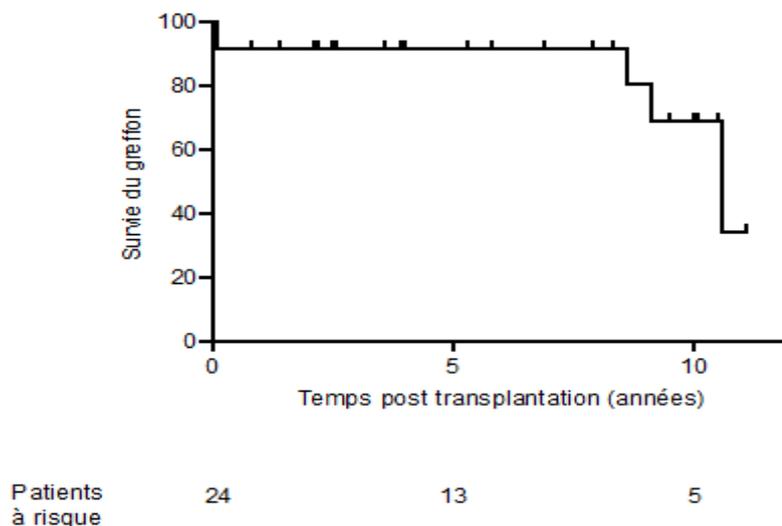


Diagramme 8

Le recul médian par rapport à la seconde greffe était de 26,6 mois [11,8 ; 55,2]. Les greffons de la seconde transplantation rénale étaient tous fonctionnels lors du dernier suivi.

Le recul médian par rapport à la première dose de rituximab était de 43,7 mois, [16,5 ; 64,6]. La charge virale EBV était négative chez 26,9 % des patients (7/26). Celle-ci était considérée comme faible pour 11,5 % des patients, modérée pour 30,7 % des patients et élevée pour 30,7 % des patients. Un résultat de PCR CMV était positif sur les 21 valeurs connues. Deux résultats de PCR BK virus étaient positifs sur les 19 résultats connus. Trois patients sur 28 avaient une neutropénie. Trois patients sur 13 avaient une hypergammaglobulinémie. Le taux de CD19 était connu pour 6 patients : il n'y avait pas de lymphopénie en CD19.

#### IV. DISCUSSION

Les infections à EBV en post transplantation peuvent avoir des complications sévères, notamment être responsables d'un PTLD. Divers traitements, comme le rituximab, peut être utilisé en cas d'infection à EBV pour la contrôler. Cependant, il existe peu de données sur leur utilisation en cas d'infection à EBV sans lymphoprolifération associée chez une population pédiatrique greffée rénale et/ou hépatique. Cette étude, portant sur l'administration du rituximab dans ces situations, montrait une efficacité sur la diminution de la charge virale EBV, ainsi qu'une amélioration des symptômes chez certains patients. Cependant la prévention des PTLD reste discutable car on notait trois hémopathies malignes dans la population dont deux PTLD EBV induits. La tolérance semblait acceptable avec une survie des patients de 100%, mais des complications, surtout infectieuses sont fréquemment observées chez ces patients qui sont par ailleurs immunodéprimés par les autres traitements immunosuppresseurs.

Lors de la première cure de rituximab, le traitement avait permis de rendre la charge virale négative chez 26 patients (92,9 %). La diminution de la charge virale était rapide puisqu'elle devenait négative dans un délai médian inférieur à un mois : à J7, 18,1 % des patients (4/22) avaient une charge négative et à M1, 70 % des patients (19/27) avaient une charge virale négative. Des données similaires étaient retrouvées dans l'étude de Colombini, dans laquelle 5 patients étaient traités avec du rituximab. On notait une baisse rapide de la charge virale EBV après le traitement jusqu'à une négativation de celles-ci (35).

Cependant, l'effet du rituximab était très transitoire sur la charge virale. En effet une ré-ascension avec une charge virale positive était constatée dans 92,3 % des cas, dans un délai médian de 4,2 mois par rapport à la première dose de rituximab. La charge virale était considérée comme faible dans la majorité des cas à la ré-ascension (78,3 %) et était moins élevée que la charge virale

avant traitement. Une ré-ascension était constatée dans l'étude de Colombini après 2 à 6 mois avec des taux de charge virale comparables à ceux avant traitement (35). Deux patients n'avaient pas eu de ré-ascension de leur charge virale et avaient gardé une charge virale négative au cours du suivi mais on constatait pour l'un d'eux, que le recul entre la date du dernier suivi et la perfusion du rituximab était faible (6,7 mois). Des données similaires étaient retrouvées après la seconde cure de rituximab : 75 % des patients avaient une charge virale négative dans un délai médian inférieur à un mois. Une ré-ascension était présente chez tous les patients. Le délai médian de ré-ascension était de 3 mois [2,4 ; 3,2].

L'efficacité sur les symptômes n'était pas constante parmi les patients symptomatiques malgré la diminution de la charge virale. Une régression des symptômes était présente dans 50 % des cas dès la première semaine mais certains symptômes (une anémie et un purpura thrombopénique immunologique) avaient persisté chez deux patients au-delà de 6 mois. Dans l'étude de Yang malgré une décroissance importante de la charge virale EBV après le traitement, on notait une progression clinique du PTLD pour un patient (77).

L'infection à EBV était dans 96,4 % des cas une primo-infection. Un mismatch EBV défavorable était présent dans 80 % des cas, ce qui est plus important que la fréquence habituellement rapportée dans la littérature qui est d'environ 30 % pour la population greffée pédiatrique. Ce chiffre n'est pas surprenant car notre population ne concernait pas l'ensemble de la population pédiatrique greffée ces dernières années mais sélectionnait une population précise qui sont les enfants ayant présenté une infection à EBV traitée par rituximab. Le mismatch EBV défavorable est connu pour être un facteur de risque d'infection à EBV ce qui peut expliquer qu'il était très fréquent dans notre population infectée par l'EBV. La prise en charge de l'infection à EBV par baisse de l'immunosuppression lors d'une charge virale élevée était consensuelle dans les différents centres en accord avec les données de la littérature (39) (40). Le délai médian de positivité de la charge virale après la greffe était court à 1,5 mois, signifiant une primo-infection rapide après la greffe. Des infections à EBV ont été constatées alors que 56,5 % des patients avaient

eu une prophylaxie antivirale pour un mismatch CMV et/ou EBV défavorable. Ces résultats reflètent bien la controverse existante sur l'efficacité des antiviraux en prophylaxie de l'infection à EBV (41) (43) (44).

Trois patients avaient développé une pathologie maligne : une LALT et deux lymphomes de Burkitt qui étaient EBV induits avec une charge virale élevée pour les deux patients au moment du diagnostic. Chez les patients présentant un lymphome, l'un d'eux avait eu deux cures de rituximab avec un total de 7 doses, et l'autre avait eu une dose unique de rituximab. Pourtant dans l'étude de Van Esser, une injection de rituximab était utilisée comme traitement préemptif chez les patients à haut risque de PTLD et montrait un contrôle de la réactivation EBV et une réduction de l'incidence des PTLD chez des adultes en post greffe de moelle osseuse (66). La fréquence des cancers en post greffe (10,7 %) était plus élevée que celles retrouvées dans la littérature concernant des enfants greffés : environ 7 % dans l'étude Simard et de Koukourgianni, et 6 % dans l'étude française de Debray avec 0,45 % de lymphome de Burkitt EBV induit (23) (78) (79). Cependant, notre population était une population à très haut risque de PTLD car elle comprenait des patients jeunes, avec un mismatch EBV défavorable dans 80 % des cas, ayant fait des primo-infections à EBV et ayant des charges virales élevées. La fréquence des pathologies malignes aurait peut-être été plus élevée sans le traitement par rituximab dans notre population qui avait plusieurs facteurs de risque d'infection à EBV. En effet, les patients greffés ont plus de risque d'avoir un lymphome par rapport à la population générale, (78) (80) et le PTLD est le cancer le plus fréquent en post greffe chez les enfants : (jusqu'à 80 % des tumeurs dans l'étude de Debray) (23). Les traitements immunosuppresseurs sont considérés comme un des principaux facteurs de risque de développer un lymphome mais l'EBV joue aussi un rôle dans le développement de ces cancers (81).

Les complications principales observées dans notre cohorte étaient les infections, retrouvées de façon significative chez 71,8 % des patients. La plupart étaient des infections communautaires

sans gravité mais répétées pour certains patients (atteinte ORL, pulmonaire et urinaire récidivante). Des infections opportunistes à BK virus étaient présentes chez 3 patients avec une infection sévère compliquée d'une néphropathie du greffon mettant en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe. D'autres infections virales à CMV, parvovirus, herpès, HHV6, hépatite C ont été constatées chez 11 patients. L'implication du rituximab dans la survenue d'infections est controversée, car il n'est pas le seul immunosuppresseur administré chez ces patients. Une étude chez une population pédiatrique greffée rénale montrait un risque accru d'infections sévères après le rituximab : il y avait une différence significative entre le nombre d'infections sévères dans le groupe traité par rituximab par rapport au groupe non traité par rituximab : 38 % versus 18 % (82). Dans l'étude de Scemla, 60,9 % des patients avaient eu un épisode infectieux sévère dont 55,3 % des patients traités par rituximab et 69,2 % dans le groupe contrôle sans rituximab : il n'y avait pas de différence significative d'incidence pour les infections bactériennes, virales et fongiques entre les deux groupes (83). Des résultats similaires non significatifs étaient retrouvés dans le cadre du traitement des incompatibilités ABO par rituximab (84). L'étude de Kamar montrait une incidence des infections à 45,5 % avec une prédominance d'infections bactériennes (36,4 %), et un taux de décès par complications infectieuses de 9,1 % après traitement par rituximab, alors que l'incidence des infections était de 53,9 % dans le groupe contrôle sans rituximab dont 31,6 % d'infections bactériennes (85). Mais d'autres études montraient une prédominance des infections virales après rituximab (86), avec une augmentation du nombre d'infections à hépatite B et CMV chez des patients traités pour des lymphomes (87). La relation entre la dose de rituximab dans le cadre de la prise en charge des incompatibilités ABO dans les transplantations rénales et le risque infectieux était montrée dans l'étude de Lee : une dose standard de rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> augmentait le risque de complications sévères par rapport à une dose réduite de rituximab à 200 mg (86). L'incidence des infections semble plus élevée dans notre étude que dans la littérature où elle est de l'ordre de 40 à 60 % (83) (85). Cependant, ces données concernent une population adulte et non une population pédiatrique. Notre étude ne permet pas d'établir l'imputabilité du rituximab dans les infections chez

ces patients immunodéprimés devant le caractère rétrospectif de l'étude et l'absence de groupe contrôle.

Les complications hématologiques étaient fréquentes (60,7 %) mais attendues avec le traitement. Elles n'étaient pas responsables de sepsis sévère notamment lors des épisodes de neutropénies. Une hypogammaglobulinémie était constatée chez 4 patients. Cependant, le suivi du taux de gammaglobulines était très hétérogène entre les centres, et cette donnée n'était pas exhaustive. L'hypogammaglobulinémie et la neutropénie sont des facteurs de risque d'infection (88). Ces effets secondaires sont connus dans la littérature mais à une fréquence plus faible pour la neutropénie que celle de notre étude : 5 % dans l'étude de Tesfa et 11,9 % dans celle de van Vollenhoven (89) (90) (91).

Les autres complications étaient les rejets (28,6 %) qui ont été observés avec une fréquence assez élevée. Cependant ceux-ci peuvent être en lien avec la baisse de l'immunosuppression secondaire à l'infection à EBV.

La survie des greffons rénaux de notre population était similaire à celle attendue. À 5 ans la survie des greffons était de 92 % et de 85,6 % dans la cohorte allant de 2006 à 2014. Elle était à 10 ans de 69 % dans notre étude et de 67,8 % dans la cohorte allant de 1996 à 2005 (8). La survie des greffons était cohérente par rapport à la littérature malgré que notre population avait eu une infection à EBV nécessitant une baisse de l'immunosuppression.

Notre étude comportait de nombreux biais. Du fait de son caractère rétrospectif, il y avait des données manquantes par la perte d'information dans les dossiers ou l'absence de traçabilité de certains éléments. De plus la disparité de prise en charge et du suivi biologique dans les différents centres, notamment après la cure de rituximab, entraînait de nombreuses données manquantes lors du suivi. Il n'existe pas de protocole pour le suivi biologique après un traitement par rituximab et

chaque centre cible les éléments du suivi et organise la fréquence du suivi. Il y avait eu en effet de nombreuses disparités de surveillance, notamment en terme de dosage des sous-populations lymphocytaires et du taux des gammaglobulines, qui laissent penser que le nombre d'hypogammaglobulinémie est peut être sous-évaluée dans cette étude. Le nombre d'infection est également probablement sous-évalué par rapport à la réalité car l'ensemble des épisodes infectieux n'avaient peut être pas été recueillis et notifiés dans les courriers ou dossiers des patients. De plus, le suivi des charges virales (BK virus et CMV) après la cure de rituximab était très différent selon les centres et certaines infections ont donc pu être méconnues car non recherchées. Cependant, les infections graves ou responsables d'une modification de prise en charge ou nécessitant une thérapie spécifique étaient probablement notifiées dans le suivi au vu de leur importance. La disparité entre les centres concernait aussi l'indication du traitement par rituximab. Effectivement 46,4 % des patients ont été traités pour des symptômes et les autres pour une charge virale élevée sans symptômes.

Le second biais majeur était lié à l'absence d'uniformité dans les techniques de PCR EBV et l'expression des résultats dans les différents centres. Il n'existe pas en France une technique unique de mesure de la charge virale EBV mais plusieurs techniques de mesure différentes même lorsque la nomenclature Log UI est utilisée. Cela rend la comparaison des données difficile d'un patient à l'autre. De plus il n'existe pas de cut-off international permettant de caractériser la charge virale ni de seuil déterminant une intervention thérapeutique (78). Ces éléments ont été pris en compte dans l'analyse des données en classant les charges virales en trois groupes : charge virale faible, charge virale modérée, charge virale élevée. La conversion des données en valeur logarithmique a permis un suivi en Log de chaque patient et une comparaison entre les valeurs d'un même patient. Le classement des données dans les trois groupes a permis de comparer les patients entre eux tout en considérant les limites de cette approche.

## Conclusion

Cette étude semblait montrer une efficacité transitoire du rituximab sur la charge virale EBV ainsi qu'un effet moins constant sur les symptômes. La survie des patients était de 100 %. Trois pathologies malignes étaient survenues au décours dont deux lymphomes en lien avec l'EBV. Les complications étaient essentiellement infectieuses, liées à des agents opportunistes ou communautaires.

Une étude comparative chez des enfants greffés avec charge virale EBV élevée traités par rituximab ou non traités par rituximab permettrait de s'assurer de l'efficacité du rituximab sur les symptômes et sur les taux des charges virales. De plus, la surveillance des deux groupes au long cours, nous informerait sur l'incidence de survenue des pathologies malignes et des complications infectieuses afin de connaître la tolérance du traitement et d'aider à l'instauration d'un suivi homogène des patients traités par rituximab.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. Mars 2009;20(3):629-37.
2. Rapport\_rein\_2015.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2015.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf)
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. Mars 2012;27(3):363-73.
4. Microsoft Word - section01\_KM.doc - Annual Report -2008.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2017]. Disponible sur: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>
5. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen M-S, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. Mai 2010;25(5):935-40.
6. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol*. Août 1994;8(4):472-6.
7. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. avr 2003;111(4 Pt 1):e382-387.
8. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2015 [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/09-pediatrie/synthese.htm>
9. Kabore R, Harambat J, Couchoud C, Leffondre K. Adolescence et perte du greffon chez les jeunes transplantés rénaux en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mai 2015;63:S43-4.
10. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, Maggard M, Swenson K, Seu P, et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg*. Sept 1998;228(3):411-20.
11. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 14 févr 2009;15(6):648-74.
12. Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, et al. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur J Pediatr Surg*. Avr 2008;18(2):111-6.
13. NAPRTCS Annual Report - Cover Page - annualrept2014.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2017]. Disponible sur: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>
14. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B, Guest G, Maisin A, Novo R, et al. Mortality in pediatric renal transplantation: a study of the French pediatric kidney database. *Pediatr Transplant*. Sept 2009;13(6):725-30.
15. Penn I. De novo malignancy in pediatric organ transplant recipients. *J Pediatr Surg*. févr 1994;29(2):221-226; discussion 227-228.

16. Smets F, Sokal EM. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2002;34(5):499-505.
17. McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 24 juin 2004;350(26):2654-62.
18. Berrocal T, Parrón M, Alvarez-Luque A, Prieto C, Santamaría ML. Pediatric liver transplantation: a pictorial essay of early and late complications. *Radiographics.* Août 2006;26(4):1187-209.
19. Hernandez MDP, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* nov 2015;11(11):741-53.
20. Cameron BM, Kennedy SE, Rawlinson WD, Mackie FE. The efficacy of valganciclovir for prevention of infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus after kidney transplant in children. *Pediatr Transplant.* Févr 2017;21(1).
21. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 févr 2013;(2):CD003774.
22. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64921.
23. Debray D, Baudouin V, Lacaille F, Charbit M, Rivet C, Harambat J, et al. De novo malignancy after solid organ transplantation in children. *Transplant Proc.* Mars 2009;41(2):674-5.
24. Ho M, Jaffe R, Miller G, Breinig MK, Dummer JS, Makowka L, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation.* Avr 1988;45(4):719-27.
25. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* févr 2004;4(2):222-30.
26. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttill RW, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation.* 15 juill 2000;70(1):94-9.
27. Jeong HJ, Ahn YH, Park E, Choi Y, Yi N-J, Ko JS, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder after pediatric solid organ transplantation: experiences of 20 years in a single center. *Korean J Pediatr.* Mars 2017;60(3):86-93.
28. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* janv 2004;4(1):87-93.
29. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation.* 15 mai 2006;81(9):1227-33.
30. Rowe DT, Qu L, Reyes J, Jabbour N, Yunis E, Putnam P, et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol.* Juin 1997;35(6):1612-5.

31. Fellner MD, Durand KA, Solernou V, Bosaleh A, Balbarrey Z, García de Dávila MT, et al. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Rev Argent Microbiol.* Juin 2016;48(2):110-8.
32. Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients. *Blood.* 1 août 1994;84(3):972-84.
33. Savoie A, Perpète C, Carpentier L, Joncas J, Alfieri C. Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood.* 1 mai 1994;83(9):2715-22.
34. Allen UD, Farkas G, Hébert D, Weitzman S, Stephens D, Petric M, et al. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study. *Pediatr Transplant.* Août 2005;9(4):450-5.
35. Colombini E, Guzzo I, Morolli F, Longo G, Russo C, Lombardi A, et al. Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* Août 2017;32(8):1433-42.
36. Sato T, Fujieda M, Tanaka E, Miyamura M, Chikamoto H, Hisano M, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load and antibody in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Int.* Août 2008;50(4):454-8.
37. Axelrod DA, Holmes R, Thomas SE, Magee JC. Limitations of EBV-PCR monitoring to detect EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant.* Juin 2003;7(3):223-7.
38. Parrish A, Fenchel M, Storch GA, Buller R, Mason S, Williams N, et al. Epstein-Barr viral loads do not predict post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric lung transplant recipients: A multicenter prospective cohort study. *Pediatr Transplant.* 21 juin 2017;
39. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLTD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant.* sept 2005;5(9):2222-8.
40. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(★). *Am J Transplant.* Févr 2011;11(2):336-47.
41. Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, Küsters U, Schnitzler P, Pohl M, et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int.* juill 2012;25(7):723-31.
42. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* Déc 2005;5(12):2894-900.
43. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant.* Mars 2017;17(3):770-81.

44. Cheyssac E, Roussey-Kesler G Prévention des infections à EBV en transplantation rénale pédiatrique : efficacité de la prophylaxie par valganciclovir, en cours de publication.
45. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. Juill 2000;1(1):1-9.
46. HAS  
[https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13904\\_MABTHERA\\_PIC\\_EI\\_vascularite\\_Avis2\\_CT13904.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13904_MABTHERA_PIC_EI_vascularite_Avis2_CT13904.pdf)
47. CRI [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/rituximab/18\\_Utilisation\\_du\\_rituximab\\_dans\\_les\\_MAI\\_en\\_pediatrie\\_VDEF.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/rituximab/18_Utilisation_du_rituximab_dans_les_MAI_en_pediatrie_VDEF.pdf)
48. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. Juin 2004;4(6):996-1001.
49. Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, Turan M, Ozdemir BH, Moray G, et al. Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience. *Exp Clin Transplant*. Oct 2013;11(5):404-7.
50. Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int*. Nov 2012;25(11):1165-73.
51. Mulley WR, Huang LL, Ramessur Chandran S, Longano A, Amos LAR, Polkinghorne KR, et al. Long-term graft survival in patients with chronic antibody-mediated rejection with persistent peritubular capillaritis treated with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Clin Transplant*. 22 juin 2017.
52. Hychko G, Mirhosseini A, Parhizgar A, Ghahramani N. A Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab in Antibody-mediated Renal Allograft Rejection. *Int J Organ Transplant Med*. 2011;2(2):51-6.
53. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 27 oct 2012;94(8):775-83.
54. Waiser J, Duerr M, Schönemann C, Rudolph B, Wu K, Halleck F, et al. Rituximab in Combination With Bortezomib, Plasmapheresis, and High-Dose IVIG to Treat Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection. *Transplant Direct*. août 2016;2(8):e91.
55. Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. mars 2012;27(3):1246-51.
56. Lachmann N, Duerr M, Schönemann C, Pruß A, Budde K, Waiser J. Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step. *J Immunol Res*. 2017;2017:6872046.
57. Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation*. 27 avr 2009;87(8):1261.
58. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial.

Transplantation. Févr 2016;100(2):391-9.

59. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, Shapiro R, Fontes PA, Marsh W, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation*. 27 déc 2005;80(12):1692-8.
60. Berney T, Delis S, Kato T, Nishida S, Mittal NK, Madariaga J, et al. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation*. 15 oct 2002;74(7):1000-6.
61. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant*. déc 2005;5(12):2901-6.
62. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, Garnier JL, Antoine C, Quartier P, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:113-6.
63. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant*. Oct 2015;15(10):2665-73.
64. Martínez-Calle N, Alfonso A, Rifón J, Herrero I, Errasti P, Rábago G, et al. First-line use of rituximab correlates with increased overall survival in late post-transplant lymphoproliferative disorders: retrospective, single-centre study. *Eur J Haematol*. 27 mai 2016.
65. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1 oct 1999;94(7):2208-16.
66. Van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus ADME, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 15 juin 2002;99(12):4364-9.
67. Kobayashi S, Sano H, Mochizuki K, Ohara Y, Takahashi N, Ohto H, et al. Preemptive therapy with rituximab for Epstein-Barr virus reactivation after haplo-HSCT. *Pediatr Int*. 5 juin 2017.
68. Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, Kiehn TE, Jakubowski A. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transplant*. Mars 2006;37(6):539-46.
69. Baldanti F, Grossi P, Furione M, Simoncini L, Sarasini A, Comoli P, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. Févr 2000;38(2):613-9.
70. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. mars 2013;13 Suppl 4:107-20.
71. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-

- Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant.* Avr 2014;14(4):857-66.
72. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, Davis J, Pesavento T, Bumgardner GL. Monitoring infection with Epstein-Barr virus among seromismatch adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* Mai 2011;11(5):1058-63.
73. Schachtner T, Reinke P. Pretransplant prophylactic rituximab to prevent Epstein-Barr virus (EBV) viremia in EBV-seronegative kidney transplant recipients from EBV-seropositive donors: results of a pilot study. *Transpl Infect Dis.* Déc 2016;18(6):881-8.
74. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol.* Oct 2008;18(5):305-19.
75. Fellner MD, Durand KA, Solernou V, Bosaleh A, Balbarrey Z, García de Dávila MT, et al. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Rev Argent Microbiol.* Juin 2016;48(2):110-8.
76. Cesaro S, Murrone A, Mengoli C, Pillon M, Biasolo MA, Calore E, et al. The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the pre-emptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* Janv 2005;128(2):224-33.
77. Yang J, Tao Q, Flinn IW, Murray PG, Post LE, Ma H, et al. Characterization of Epstein-Barr virus-infected B cells in patients with posttransplantation lymphoproliferative disease: disappearance after rituximab therapy does not predict clinical response. *Blood.* 15 déc 2000;96(13):4055-63.
78. Simard JF, Baecklund E, Kinch A, Brattström C, Ingvar A, Molin D, et al. Pediatric organ transplantation and risk of premalignant and malignant tumors in Sweden. *Am J Transplant.* janv 2011;11(1):146-51.
79. Koukourgianni F, Harambat J, Ranchin B, Euvrard S, Bouvier R, Liutkus A, et al. Malignancy incidence after renal transplantation in children: a 20-year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* févr 2010;25(2):611-6.
80. Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, Clarke CA, Lynch CF, Kahn AR, et al. Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. *Cancer.* 31 juill 2017.
81. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol.* 10 juill 2009;27(20):3354-62.
82. Gulleroglu K, Baskin E Rituximab Therapy and Infection Risk in Pediatric Renal Transplant Patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742572>
83. Scemla A, Loupy A, Candon S, Mamzer M-F, Martinez F, Zuber J, et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study. *Transplantation.* 15 déc 2010;90(11):1180-4.
84. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications

- in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol.* déc 2011;6(12):2894-900.
85. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L, Pierre MC, Mohamed AO, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant.* Janv 2010;10(1):89-98.
86. Lee J, Lee JG, Kim S, Song SH, Kim BS, Kim HO, et al. The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* Juin 2016;31(6):1013-21.
87. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* Juill 2007;48(7):1307-12.
88. Gottenberg J.E, Rvaud P Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506353>
89. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2013;72(9):1496-502.
90. Knight A, Sundström Y, Börjesson O, Bruchfeld A, Malmström V, Gunnarsson I. Late-onset neutropenia after rituximab in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol.* oct 2016;45(5):404-7.
91. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Hafström I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* août 2011;63(8):2209-14.

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

Titre Prénom NOM

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

Titre Prénom NOM

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

Professeur Pascal JOLLIET

**Titre de Thèse :** Efficacité et tolérance du Rituximab dans les infections à Epstein-Barr Virus en transplantation rénale et hépatique pédiatrique.

## RESUME

**Introduction :** La primo-infection ou la réactivation à EBV est un problème majeur après une transplantation rénale et/ou hépatique pédiatrique, responsable d'une morbi-mortalité importante. Le traitement des infections à EBV sans PTLD n'est pas consensuel, notamment pour la place du rituximab.

**Matériels et méthodes :** Les patients de moins de 18 ans, greffés rénaux et/ou hépatiques traités par rituximab pour une infection à EBV sans Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD) en France étaient inclus. L'efficacité sur la charge virale et les symptômes ainsi que la tolérance ont été analysés.

**Résultats :** 28 patients ont été inclus dont 80 % avec un mismatch EBV défavorable lors de la greffe. Le délai médian de la positivité de la PCR après la greffe était de 1,5 mois. La charge virale était considérée comme élevée dans 82,1 % des cas avant le traitement, et 46% des patients étaient symptomatiques. 92,9 % des patients avaient une charge virale négative après le traitement avec un délai médian de 0,7 mois. Une ré-ascension rapide était constatée chez 92,3 % de ces patients. L'efficacité sur les symptômes était variable. Au cours du suivi, huit rejets et trois pathologies malignes dont deux lymphomes EBV induits étaient constatés. Les complications infectieuses étaient fréquentes : 71,4 % des patients. Des lymphopénies (71,4 %), des neutropénies (53,6 %) et des hypogammaglobulinémies étaient constatées.

**Conclusion :** Le rituximab semblait efficace sur la charge virale mais transitoirement. Son efficacité était moins constante sur les symptômes. Des infections et trois pathologies malignes, dont deux lymphomes EBV induits, étaient constatées.

## MOTS-CLES

**EBV, Rituximab, mismatch EBV défavorable, charge virale EBV, transplantation rénale pédiatrique, transplantation hépatique pédiatrique**