



UNIVERSITÉ DE NANTES

Lymphomes post-transplantation thoracique : étude de la cohorte nantaise

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-224

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PNEUMOLOGIE

par

Marie COIFFEY

née le 29/12/1989

Présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 2019

Lymphomes post-transplantation thoracique : étude de la cohorte
nantaise

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Adrien TISSOT



Remerciements

Il m'est difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme. Je remercie avant tout Docteur Adrien Tissot, qui m'a guidée et soutenue tout au long de mon travail de thèse. Merci pour tous les conseils et l'oreille attentive, mais également pour avoir été un chef compétent, compréhensif et patient.

Je remercie respectueusement, le Professeur François-Xavier BLANC pour l'honneur qu'il me fait de présider mon jury de thèse. Je remercie sincèrement, le Professeur Antoine Magnan et le Professeur Steven Le Gouill d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Je remercie le Professeur Roussel, pour l'intérêt porté à mon travail de thèse et ses efforts constants pour améliorer la prise en charge des transplantés thoraciques.

Je remercie le Docteur Anne Moreau pour avoir partagé son expertise, en tant qu'anatomopathologiste, spécialiste des lymphomes. Je remercie le Docteur Sabine Pattier, pour ses conseils. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie. Je remercie le Docteur Guillaume Deslandes et le Docteur Nicolas Mauduit pour leurs grandes réactivités, leurs aides m'ont été précieuses. Je remercie chaleureusement le Docteur Claire Toquet, pour son aide spontanée. Un grand merci au Docteur Dorian Hassoun, qui a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie les médecins du service de transplantation, le Docteur Emmanuel Eschapasse, le Docteur Isabelle Danner-Boucher, le Docteur Delphine Horeau-Langlard, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci à toute l'équipe de pneumologie SUD, le Docteur Stéphanie Dirou, le Docteur Arnaud Cavaillès, le Docteur Anne-laure Chene, pour la patience vis à vis de la jeune semestre que j'étais et leurs enseignements. Merci au Docteur Laurent Cellerin, de partager son expérience avec tant de pédagogie et de gentillesse. Merci au Docteur Hervé, à la fois ma première co-interne et un chef formidable. Je remercie, sincèrement l'équipe des soins intensifs, qui m'ont particulièrement marqués pendant ma formation, le Docteur Sandrine Jaffre pour ses conseils avisés, le Docteur Jean Morin et le Docteur Hakim Alami, pour leurs soutiens sans faille. Je ne peux pas oublier de remercier les Docteurs Camille Le blanc et Arnaud Chambellan, sans qui ce travail n'aurait jamais été fini à temps.



SOMMAIRE:

I.Introduction.....	1
A.Transplantation thoracique.....	1
1. Historique.....	1
2. Transplantation thoracique à Nantes.....	1
3. Indications des greffes thoraciques.....	2
4. Survie après une greffe thoracique.....	4
a) Survie des greffés.....	4
b) Causes des décès des patients transplantés.....	7
B. Rejets et immunosuppresseurs.....	9
1. Principes immunologiques sous-jacents et action des immunosuppresseurs.....	9
2. Classification des rejets.....	12
a) rejet hyper-aigu.....	12
b) rejet aigu.....	12
c) rejet chronique.....	14
C. Lymphomes post-transplantation.....	15
1. Généralités.....	15
2. Épidémiologie.....	16
D. Rôle du virus d'Epstein-Barr.....	17
1. Généralités.....	17
2. Rôle dans la physiopathologie du lymphome post-transplantation.....	17
II.Matériels et méthodes.....	19
A.Objectifs.....	19
1.Objectif principal.....	19
2.Objectifs secondaires.....	19
B.Population étudiée.....	19
C.Méthodologie générale de la recherche.....	20
D.Techniques d'études et d'analyses.....	20
1.Description détaillée des paramètres d'évaluation.....	20
2.Définition des paramètres qualitatifs.....	21
3.Calendrier de l'étude.....	22
4.Statistiques.....	23
5.Aspects administratifs et réglementaires.....	23



III. Résultats.....	23
A. Diagramme de flux.....	23
B. Incidence.....	24
C. Caractéristiques des patients atteints de lymphome post-transplantation...	25
D. Données post-greffe.....	26
E. Description et traitements du lymphome post-transplantation.....	31
1. Description des lymphomes post-transplantation.....	31
2. Modalités de traitement des lymphomes post-transplantation.....	34
F. Survie.....	37
1. Survie des patients greffés.....	37
2. Survie des patients atteints de lymphome post-transplantation.....	38
 IV. Discussion.....	 40
A. Incidence.....	40
B. Caractéristiques des patients.....	41
C. Données post-greffe.....	43
D. Description des lymphomes post-transplantation.....	47
E. Modalités de traitement des lymphomes post-transplantation.....	50
F. Survie des patients atteints de lymphome post-transplantation.....	52
 V. Conclusion.....	 54
 VII. Bibliographie.....	 55
 VIII. Annexes.....	 65
 Résumé.....	

Liste des tableaux et Figures

Liste des figures

Figure 1 : Evolution du nombre de greffe thoracique, au CHU de Nantes, depuis 1985

Figure 2 : Indications de transplantation pulmonaire, données ISHLT 2018

Figure 3 : Indications de transplantation cardiaque, données ISHLT 2018

Figure 4 : Indications de transplantation coeur-poumon, données ISHLT 2018

Figure 5 : Courbes de survie des greffés bi-pulmonaires, mono-pulmonaires et coeur-poumons, selon l'Agence de biomédecine, données 1993-2016

Figure 6 : Courbes de survie des greffés pulmonaires, selon l'indication initiale, données ISHLT 1990-2016

Figure 7 : Courbes de survie des greffés cardiaques, selon l'Agence de biomédecine, données 1985-2016

Figure 8 : Courbes de survie des greffés cardiaques, selon l'indication initiale, données ISHLT, 1982-2016

Figure 9 : Courbes de survie des greffés coeur-poumons, données ISHLT, 1985-2016

Figure 10 : Causes des décès en greffe pulmonaire, données ISHLT 2018

Figure 11 : Causes des décès en greffe cardiaque, données ISHLT 2018

Figure 12 : Causes des décès en greffe coeur-poumon, données ISHLT

Figure 13 : Trois signaux d'activation lymphocytaire T, d'après Halloran 2004

Figure 14 : Classification des DCPG, selon les recommandations de l'ISHLT 2019

Figure 15 : Incidence des lymphomes post-transplantation, données ISHLT, 2018, en fonction du type de greffe et du délai post-greffe

Figure 16 : Cycle de vie du virus EBV et son rôle dans la physiopathologie du lymphome post-transplantation (ou LPT), selon Vikas, 2018

Figure 17 : Diagramme de flux

Figure 18 : Evolution de l'incidence du lymphome post-transplantation, au CHU de Nantes, en fonction de la période et du type de greffe

Figure 19 : Evolution des PCR EBV, en post-transplantation, 2009-2019

Figure 20 : Diagramme de présentation des histologies des LPT et du statut EBV de la tumeur, à l'exclusion des lymphomes post-transplantation non typés

Figure 21 : Survie globale des patients suivis, au CHU de Nantes, selon le type de greffe, à l'exclusion des greffes combinés

Figure 22 : Comparaison des courbes de survie entre patients greffés thoraciques, suivis au CHU de Nantes, avec et sans lymphome post-transplantation

Figure 23 : Comparaison des courbes de survie des greffés selon l'indication du type de greffe, avec et sans lymphome post-transplantation

Figure 24 : Comparaison des courbes de survie en fonction du délai post-greffe du lymphome post-transplantation

Figure 25 : Comparaison des courbes de survie selon le stade Ann Arbor du lymphome

Figure 26 : Comparaison des courbes de survie entre traitement par Rituximab, combiné et séquentiel

Figure 27 : Comparaison des courbes de survie en greffe coeur et poumon après lymphome post-transplantation

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des rejets aigus médiés par les anticorps, selon les recommandations de l'ISHLT 2016

Tableau 2 : Classification des lymphomes post-transplantation, selon la classification OMS 2016

Tableau 3 : Données démographiques pré-transplantation

Tableau 4 : Données de transplantation

Tableau 5 : Immunosuppresseurs

Tableau 6 : Immunosuppresseurs en greffe pulmonaire

Tableau 7 : Immunosuppresseurs en greffe cardiaque

Tableau 8 : Description des patients sous Everolimus

Tableau 10 : Description des lymphomes post-transplantation

Tableau 11 : Description histologique des lymphomes post-transplantation

Tableau 12 : Immunohistochimie des lymphomes diffus à grandes cellules B

Tableau 13 : Traitement des lymphomes post-transplantation

Tableau 14 : Rituximab et baisse de l'immunosuppression

Tableau 15 : Description des lymphomes post-transplantation non traités

Tableau 16 : Description des patients traités par radiothérapie, chimiothérapie et Rituximab

Tableau 17 : Description des patients traités par chirurgie, avec traitement adjuvant

Tableau 18 : Description des patients traités par chirurgie et baisse de l'immunosuppression

Abréviations

ABM: Agence de Bio-Médecine

ADN: Acide désoxyribonucléique

AMR: Antibodies Mediated Rejection ou Rejet médié par les anticorps

ATG: Anticorps anti-ThymoGlobuline

BOS: Bronchiolitis Obliterans Syndrome ou Syndrome de Bronchiolite Oblitérante

BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

COP: Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone

DCGP: Dysfonction chronique du greffon pulmonaire

DLBCL: Diffuse Large B cell Lymphoma ou Lymphome Diffus à grandes Cellules B

CMV: Cytomégalovirus

DSA: Anticorps Spécifiques du Donneur

EBV: Epstein-Barr Virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

G-CSF: Granulocyte Colony stimulating factor ou facteur de croissance

granulocytaire

HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire

IPI: International Pronostic Index

ISHLT: Société internationale de transplantation en greffe Coeur et Poumon

IVUS: Echographie Intra-Vasculaire

LDH: Lactate déshydrogénase



LPT: Lymphome Post-Transplantation

MMF: Mycophénolate Mofétil

OMS: Organisation mondiale de la santé

PCR: Réaction en Chaîne par Polymérase

R-CHOP: Rituximab-Cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine, Oncovin,
Prednisone

R-DHAC: Rituximab-Dose High Aracytine, Carboplatine

TEP: Tomographie par émission de positons

VEMS: Volume Expiratoire Maximal par Seconde

I. Introduction

A. Transplantation thoracique

1) Historique

La première tentative de greffe d'organe solide, a lieu en France en 1933. C'était une greffe rénale réalisée par Professeur Voronoy (1). La patiente décède rapidement malgré une chirurgie réussie. La transplantation se heurtait toujours à un obstacle majeur, le rejet. C'est la découverte des propriétés immunosuppressives de la ciclosporine, qui va marquer un tournant crucial de la greffe d'organe. Ces propriétés immunosuppressives ont été démontrées, de manière fortuite par Borel, lors d'expérimentations à la recherche de nouveaux antibiotiques. Elle a été testée, tout d'abord dans la prévention du rejet des transplantations hépatiques par le docteur Thomas Starzl en 1967 (2). La survie des patients était considérablement améliorée par cette nouvelle molécule anti-rejet. Dès 1978, son efficacité est démontrée dans la greffe rénale puis son usage est généralisé aux autres greffes d'organes solides (3). La première greffe cardiaque a été réalisée par l'équipe de Baarnard en Afrique du Sud, en 1967 (4). En France, c'est le professeur Cabrol en 1968, qui réalise la première greffe cardiaque. L'expérience en transplantation pulmonaire a débuté par une première transplantation mono-pulmonaire, aux États-Unis, en 1963, par l'équipe de Hardy (5). La transplantation bi-pulmonaire, est développée par l'équipe de Toronto, en 1986. Depuis cette date, 898 greffes cardio-pulmonaires, 5001 greffes de poumon et 13213 greffes cardiaques ont été réalisées, en France, avec une activité toujours croissante (6).

2) Transplantation thoracique à Nantes

L'activité de greffe thoracique au centre hospitalier universitaire (ou CHU) de Nantes a débuté en 1985 par la transplantation cardiaque. La première greffe pulmonaire a été réalisée en 1990. L'activité a par la suite été croissante jusqu'en 1990, puis a plafonné autour de 45 greffes par an. Pour l'année 2018, il y a eu 47 greffes : 29 greffes bi-pulmonaire, 16 greffes cardiaques et 2 greffes cœur-poumons.

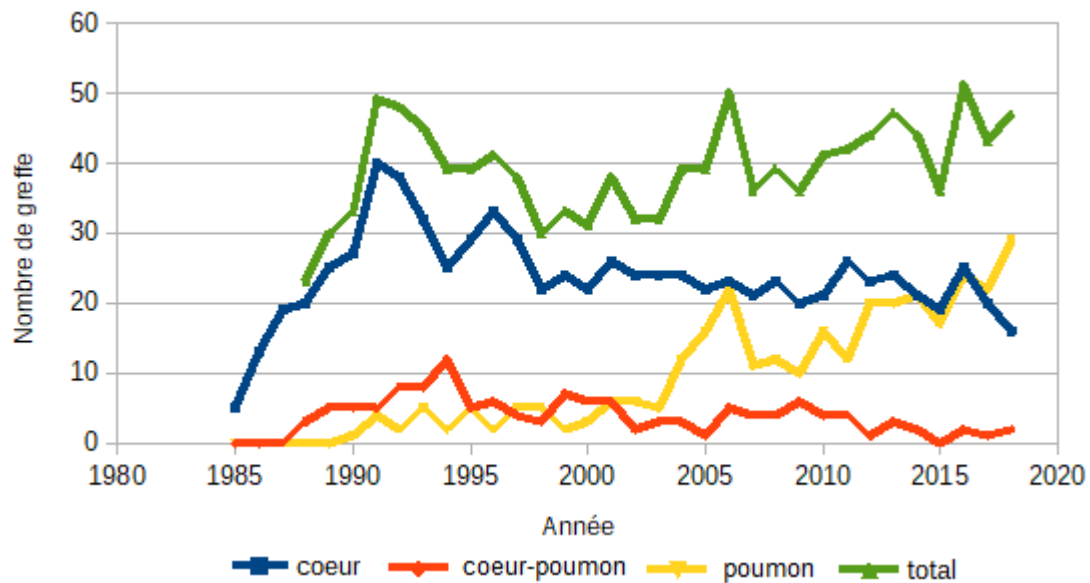


Figure 1 : Evolution du nombre de greffe thoracique, au CHU de Nantes, depuis 1985

3) Indications des greffes thoraciques

La principale indication de greffe pulmonaire est l'emphysème-BPCO ou broncho-pneumopathie chronique obstructive, suivie par la fibrose pulmonaire, qui devance depuis 2012, la mucoviscidose, traduisant une évolution progressive des indications de greffe pulmonaire, au cours des dix dernières années. En 2017, la proportion des greffes mono-pulmonaires parmi la totalité des greffes pulmonaires réalisées était de 10%. On observe une décroissance progressive, de cette technique, depuis 2004 (6).

En greffe cardiaque, les cardiopathies les plus fréquentes conduisant à la greffe sont les cardiomyopathies dilatées et les cardiopathies ischémiques. En 2016, l'âge moyen des malades greffés est de 49,2 ans (6).

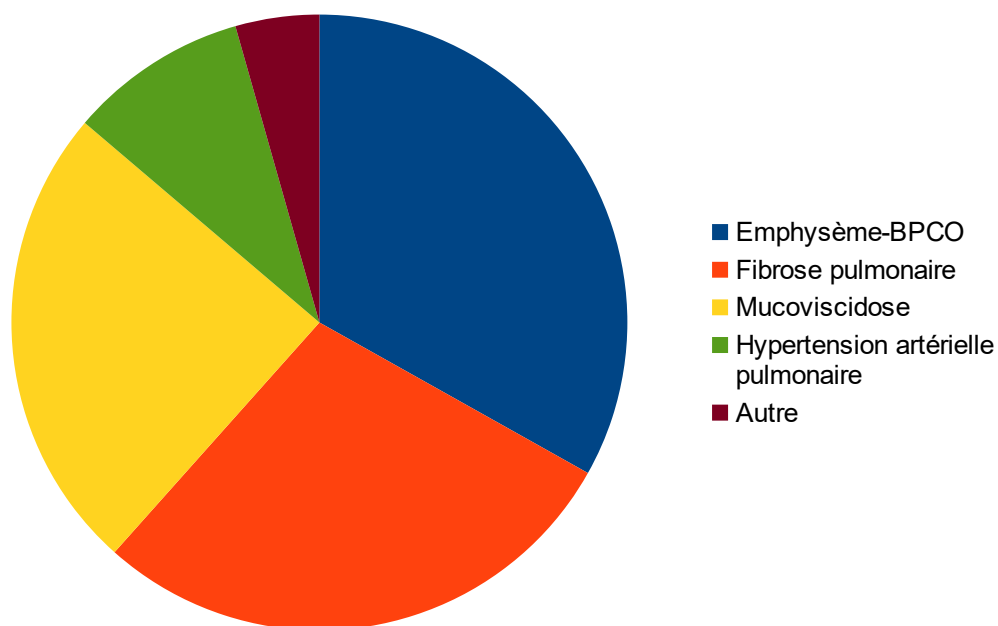


Figure 2: Indications de transplantation pulmonaire, données ISHLT, 2018
(7) (International Society for heart and Lung Transplantation)

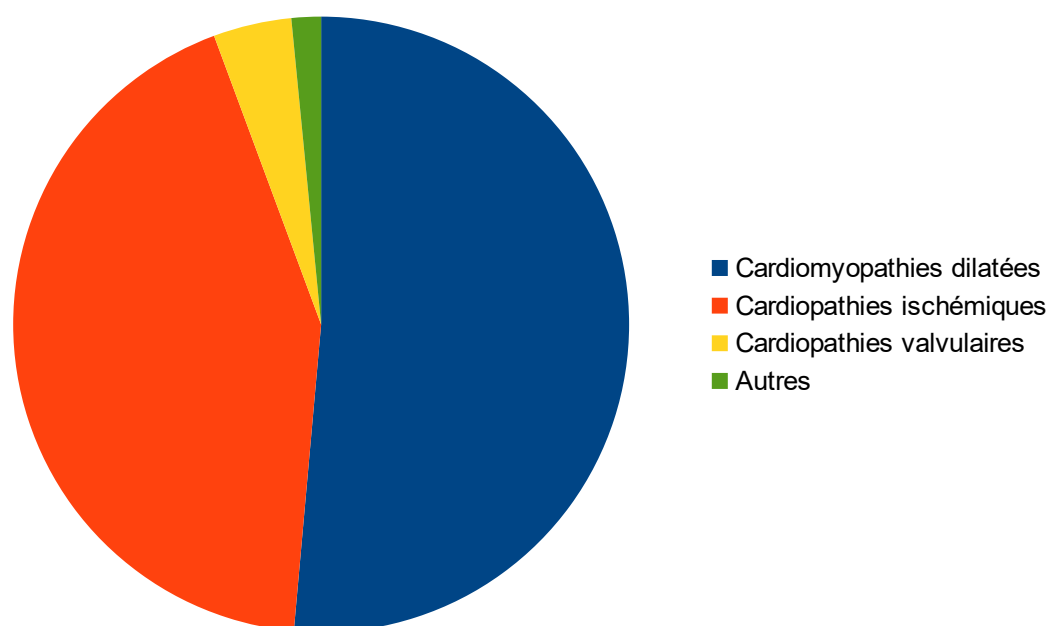


Figure 3: Indications de transplantation cardiaque, données ISHLT 2018 (7)

L'indication la plus fréquente de greffe cardio-pulmonaire reste l'hypertension artérielle pulmonaire (83%). L'activité de greffe cardio-pulmonaire est en baisse depuis 2016 (6).

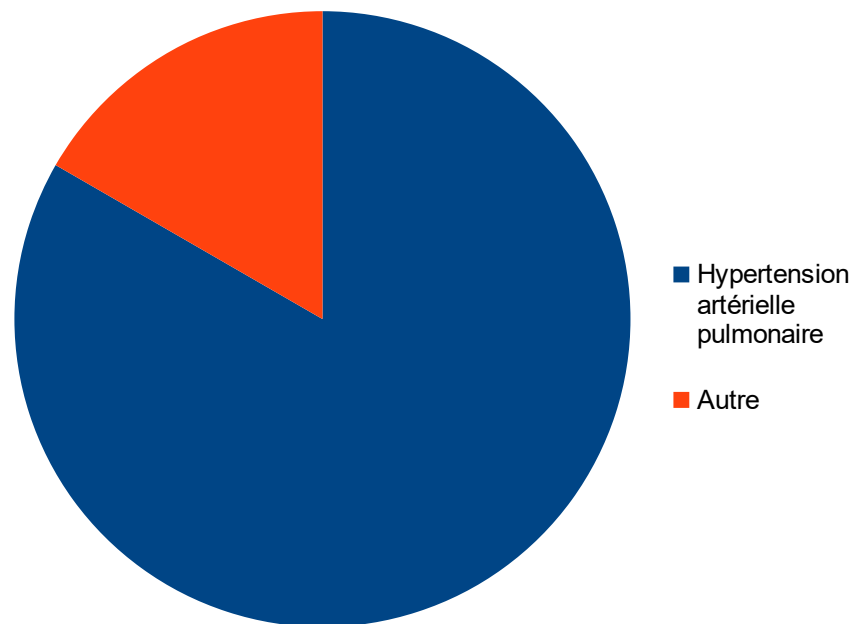


Figure 4 : Indications de transplantation coeur-poumon, données ISHLT 2018(7)

4) Survie après une greffe thoracique

a) Survie des greffés

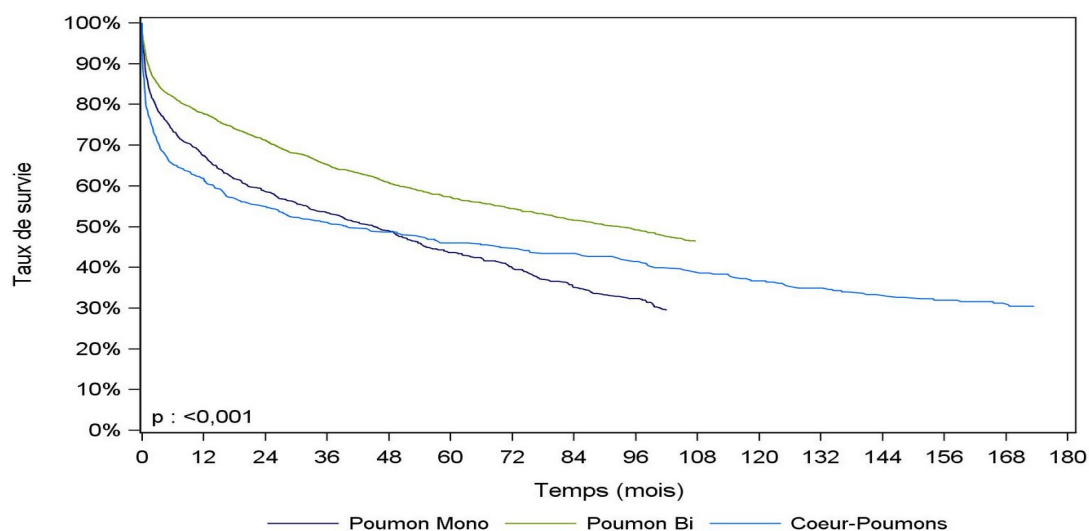


Figure 5 : Courbes de survie des greffés bi-pulmonaires, mono-pulmonaires, et coeur-poumons, selon l'Agence de biomédecine (ou ABM), données 1993-2016 (6)

Selon le dernier rapport de l'ISHLT, en 2018, la médiane de survie après une transplantation pulmonaire est estimée à 6,5 ans, pour la période de 2009 à 2016. Pour la cohorte française, des malades opérés entre 1993 et juin 2016, la survie à 1 an après une greffe bi-pulmonaire est de 78 % et 57 % à 5 ans. Les courbes de survie au-delà de la première année restent parallèles depuis 1990, soulignant la nécessité de mieux prévenir et prendre en charge la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (6).

La survie après une greffe pulmonaire, dépend de l'indication de la greffe. Les malades greffés pour mucoviscidose (taux de survie à 1 an de 82 %) ont une survie significativement meilleure que ceux greffés pour une fibrose pulmonaire (taux de survie à 1 an de 64 %) et que ceux greffés pour un emphysème-BPCO ou une hypertension pulmonaire (taux de survie à 1 an autour de 75 %). La survie est significativement plus basse pour les receveurs de greffons pulmonaires opérés dans le cadre d'une super-urgence. La survie après une greffe pulmonaire est meilleure pour les receveurs ayant reçu un greffon issu d'un donneur âgé de plus de 18 ans. Ces données sont concordantes avec celle du registre de l'ISHLT (6,7).

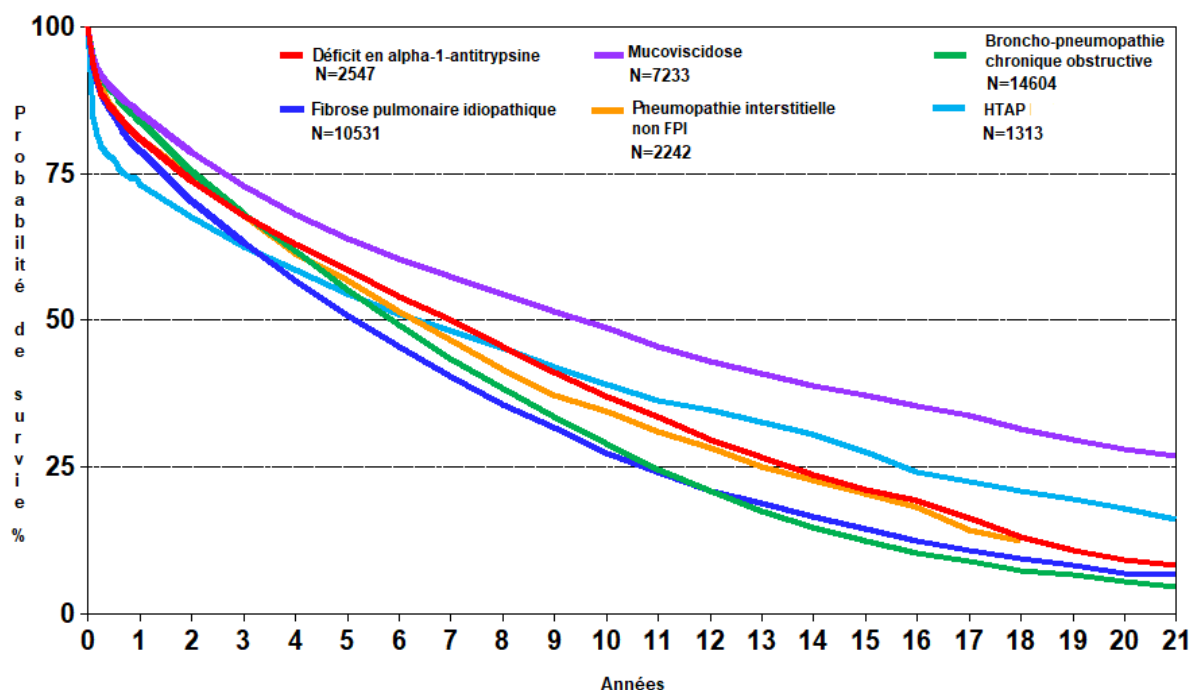


Figure 6: Courbes de survie des greffés pulmonaires, selon l'indication initiale, données ISHLT 1990-2016 (FPI : fibrose pulmonaire idiopathique) (7)

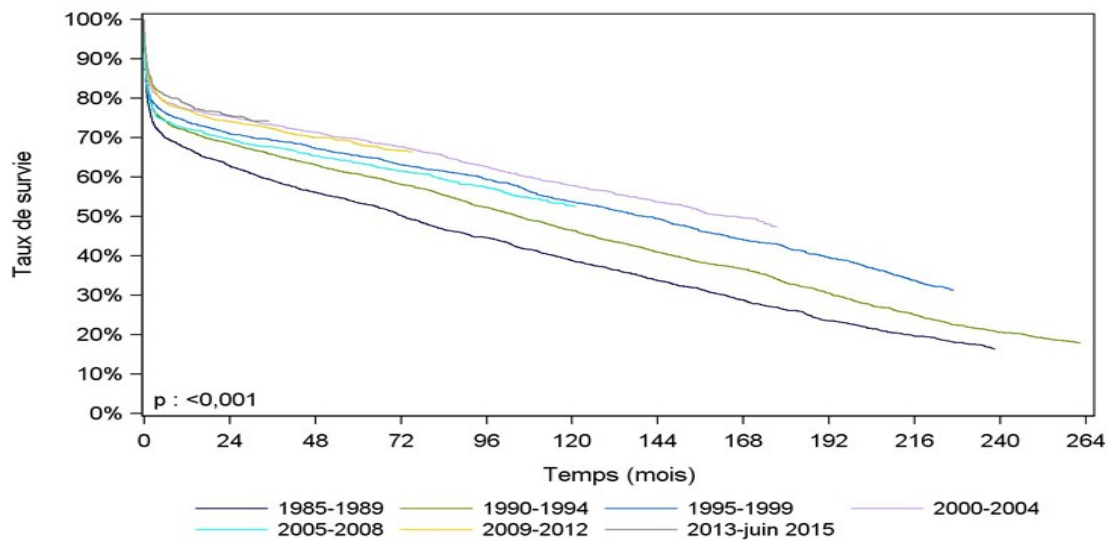


Figure 7: Courbes de survie des greffés coeur, selon l'Agence de biomédecine, données 1985-2016 (6)

Selon les données de l'agence de biomédecine, la survie après une greffe cardiaque est estimée à 75 % à 1 an et 67 % à 5 ans. Depuis 2009, il existe une amélioration de la survie post-greffe : 72 % à 1 an pour la période 2005-2008 contre 79 % pour la période 2013-2016.

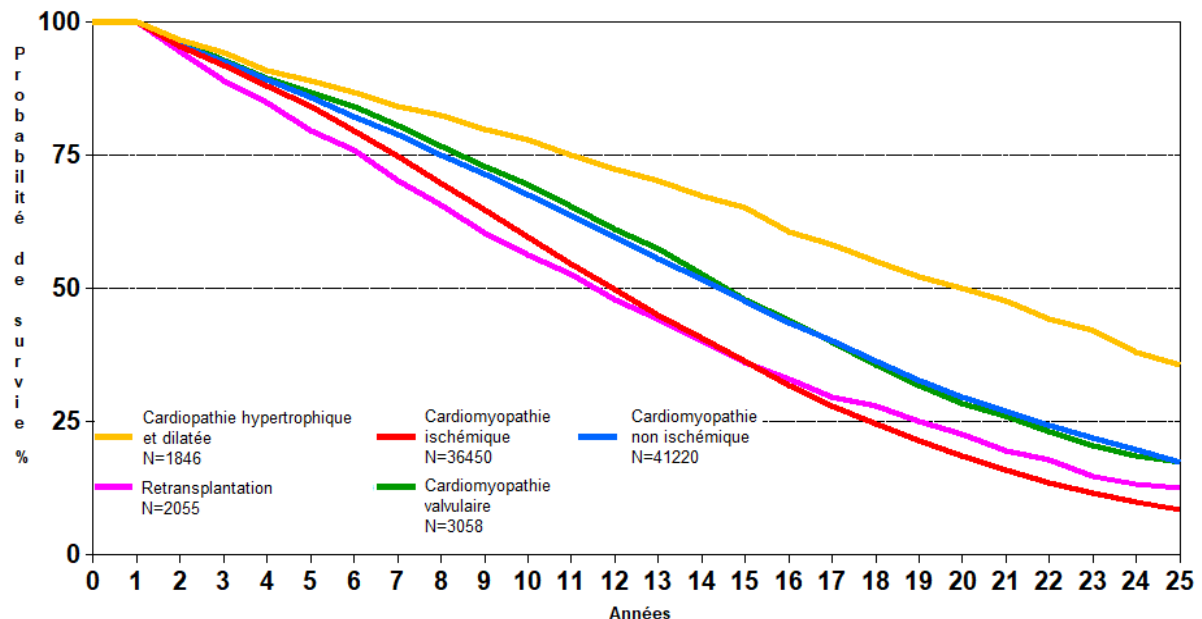


Figure 8: Courbes de survie des greffés cardiaques, selon l'indication initiale, données ISHLT 1982-2016 (7)

Les facteurs pré-greffe influençant la survie sont nombreux : sexe féminin du donneur, cardiopathie à l'origine de l'insuffisance cardiaque, l'existence d'un diabète ou d'un antécédent de chirurgie cardiaque chez le receveur, la nécessité d'une ventilation mécanique invasive en pré-greffe, l'existence d'une insuffisance rénale et/ou hépatique du receveur le jour de la greffe (6).

En France, pour la cohorte des malades opérés entre 1993 et juin 2016, la survie du receveur est, 1 an après une greffe cardio-pulmonaire de 62%. L'analyse de la survie selon la période de greffe montre que la survie du receveur 1 an après une greffe cardio-pulmonaire s'améliore peu depuis la période 1995-1999 (6).

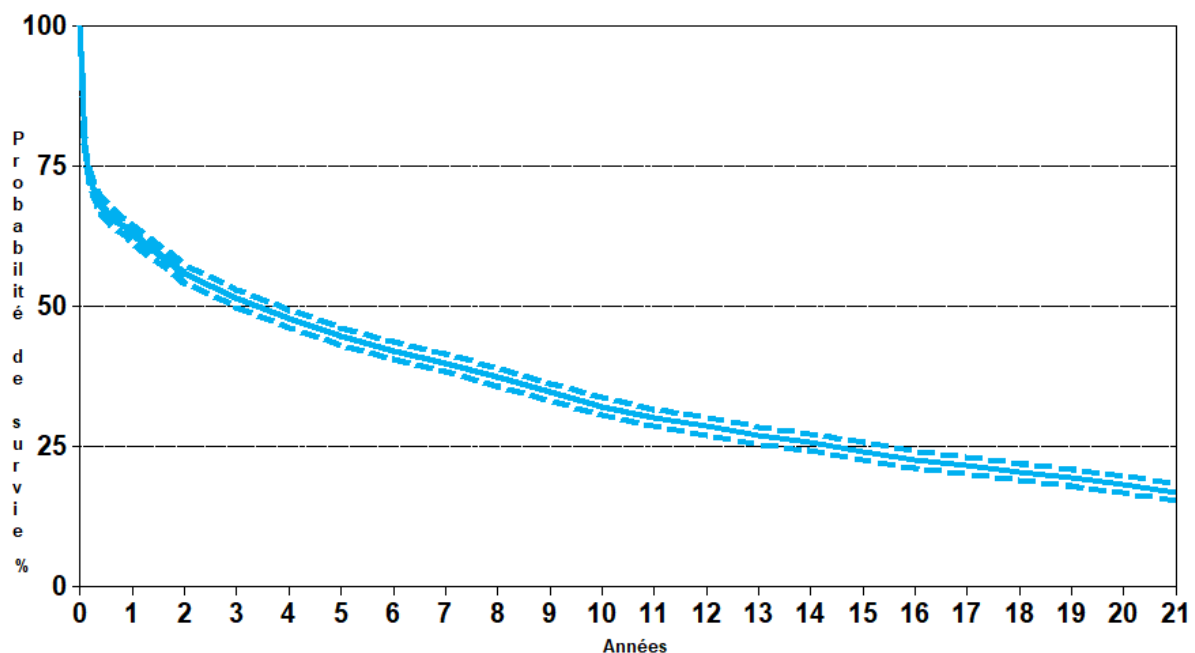


Figure 9 : Courbes de survie des greffés coeur-poumons, données ISHLT, 1985-2016 (7)

b) Causes des décès des patients transplantés

Les causes des décès de patients greffés diffèrent en fonction du délai par rapport à la greffe. En post-opératoire, les principales causes de décès, après une greffe pulmonaire, sont dominés par les défaillances multi-viscérales, les dysfonctions de greffons et les infections, tandis qu'après 1 an, la mortalité est principalement attribuable aux dysfonctions chroniques des greffons pulmonaires 29 % et aux néoplasies 17 %, dont les lymphomes (2,3 %) (7).

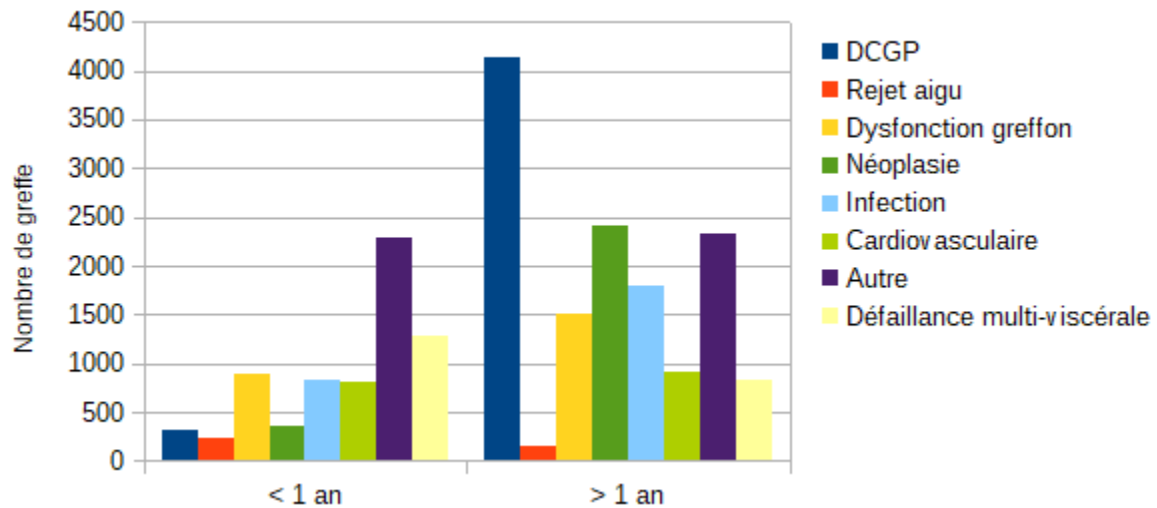


Figure 10: Causes des décès en greffe pulmonaire, données ISHLT 2018
DCGP (ou dysfonction chronique du greffon pulmonaire) ;Dysfonction greffon :rejet aigu médié par les anticorps et rejet hyper-aigu (7)

En greffe cardiaque, les dysfonctions de greffon sont les premières causes de mortalité post-opératoire précoces, avec 39 % des décès. A distance de la transplantation, les vasculopathies du greffon et les néoplasies sont à l'origine de la majorité des décès, respectivement 12 % et 17 %. Le lymphome est à l'origine de 4% des décès après la première année de greffe (7).

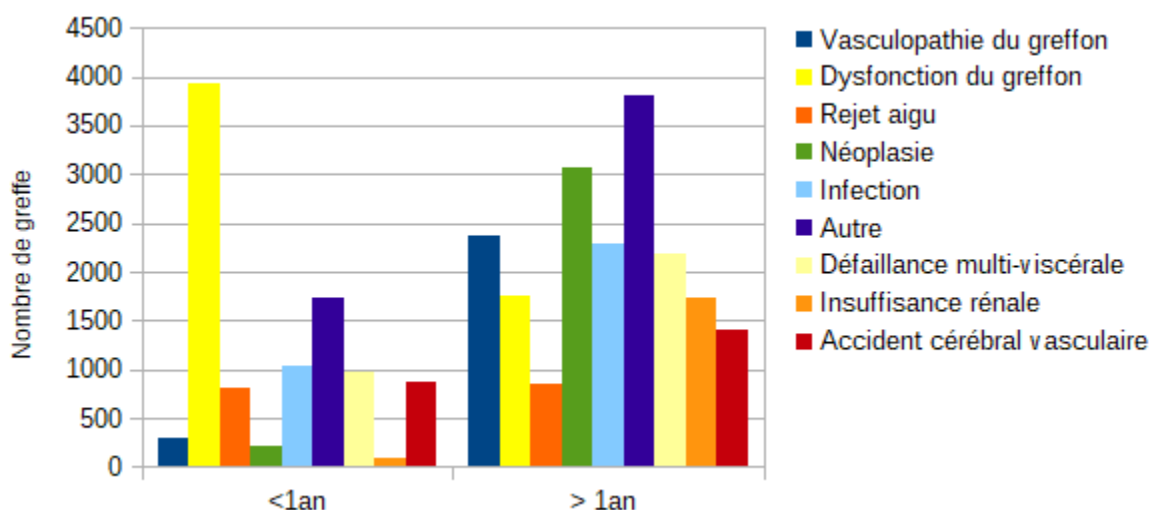


Figure 11 : Causes des décès en greffe cardiaque, données ISHLT, 2018 (7)

En greffe cardio-pulmonaire, les dysfonctions de greffon et les infections sont les principales causes de décès dans la première année, avec respectivement 28 % et 25 % des décès, selon ISHLT. A distance de la greffe, les décès imputés aux rejets chroniques restent la première cause de mortalité (estimés à 38 %). Les décès par processus néoplasique augmentent de 2 à 9 % (7).

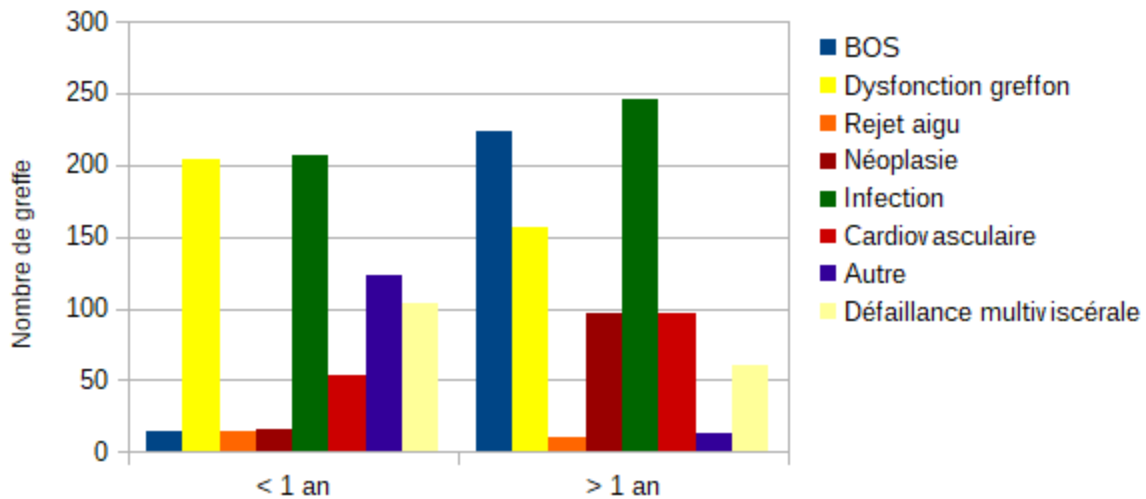


Figure 12: Causes des décès en greffe coeur-poumon, données ISHLT
BOS :Bronchiolitis obliterans syndrome (ou syndrome de bronchiolite oblitérante) (7)

B) Rejets et Immunosuppresseurs

1. Principes immunologiques sous-jacents et action des immunosuppresseurs

En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est inéluctable. En effet, lors d'une greffe, la reconnaissance par le système immunitaire des antigènes du greffon va provoquer une activation du système immunitaire adaptatif. L'activation lymphocytaire T dépend de 3 signaux moléculaires : reconnaissance , amplification, prolifération.

Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigène, du donneur et du receveur migrent dans les zones riches en lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires du receveur. L'antigène se lie aux lymphocytes T par l'intermédiaire du récepteur T, qui transmet le signal 1.

Un deuxième signal (signal 2) est initié suite à l'interaction entre les molécules de co-activation (CD80 et CD86) présentes sur la surface des cellules dendritiques et leur récepteur, sur les lymphocytes (CD28). L'amplification du signal 1 par le signal 2 permet l'activation intracellulaire de plusieurs voies de signalisation dont la voie calcium/calciéurine.

L'activation des facteurs de transcription qui en résulte favorise l'expression de nouvelles molécules par le lymphocyte T incluant l'interleukine-2 (IL-2). L'IL-2 et d'autres cytokines comme IL-15, initie la prolifération des lymphocytes T (signal 3), en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques qui activent la voie mTOR (mammalian target of rapamycin).

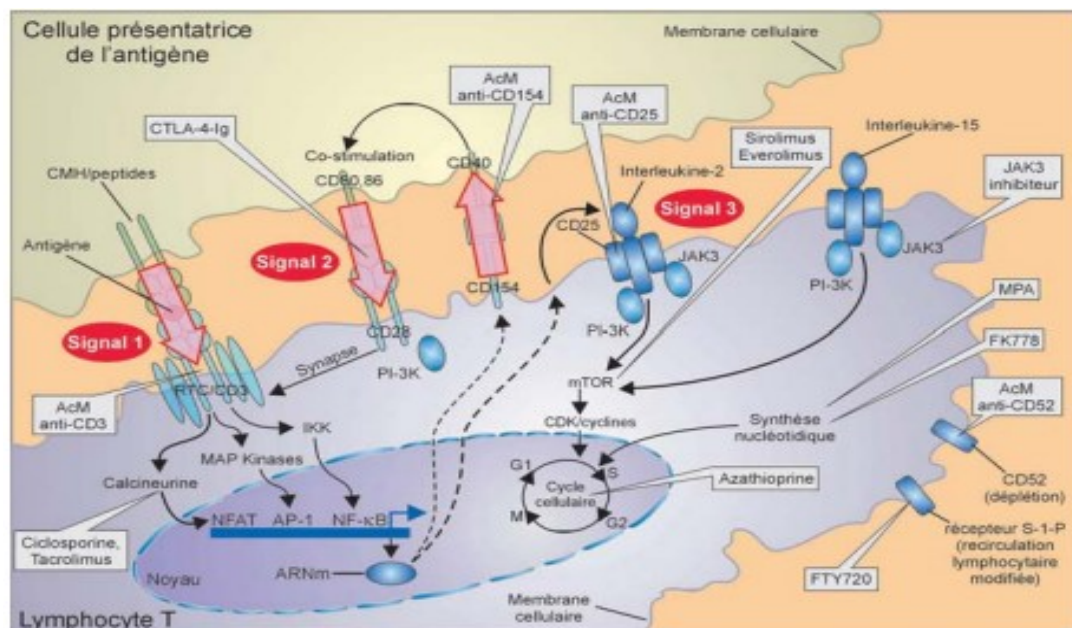


Figure 13: Trois signaux d'activation lymphocytaire T (d'après Halloran, 2004) (8)

(AL-1 : activation prote in-1 ; CDD : cycline-dependent kinase ; CM1 : complexe majeur d'histocompatibilité ; NIKKI : IBM kinase ; JAK3 : Janus kinase 3 ; mTOR : mammalian-target-of-rapamycin ; NFAT : nuclear factor of activated T cells ; NF- κ B : nuclear factor- κ B ; PI-3K : phosphoinositide-3-kinase ; RCT : récepteur de la cellule T ; S-1-P : sphingosine-1-phosphate)

Les immunosuppresseurs actuels ciblent ces 3 signaux pour limiter la réaction lymphocytaire anti-greffon. La difficulté consiste à donner la dose adéquate de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications toxiques, infectieuses et néoplasiques, dont les lymphomes, liées à un excès d'immunosuppression.

On distingue deux types d'immunosuppression en transplantation thoracique:

- le traitement d'induction: Il permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation où le risque de rejet est le plus élevé. Les molécules utilisées sont les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires et le Basiliximab.

Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, sont obtenus par immunisation d'un animal avec des lymphocytes T humains (Thymoglobuline®, ATG®). Ces immunoglobulines, induisent une lymphopénie profonde et durable.

Le Basiliximab (Simulect®), est un anticorps dirigé contre CD25, un récepteur de l'IL-2, exprimé uniquement sur les lymphocytes T activés. Non déplétant, il agit par saturation du récepteur de l'interleukine 2 rendu indisponible à l'action de cette cytokine.

- le traitement d'entretien: Il permet de prévenir sur le long terme la survenue d'un épisode de rejet aigu avec la plus faible iatrogénie possible. Le schéma de référence actuel associe un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), un anti-prolifératif (mycophénolate ou azathioprine), et des corticoïdes. Des schémas alternatifs sont parfois initiés, pour limiter les effets secondaires.

Les inhibiteurs de la calcineurine se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique et forment un complexe qui bloque l'activité de la calcineurine. Cette action se situe donc à une étape très précoce de l'activation cellulaire. Les deux molécules disponibles sont la ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) et le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®).

Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire sont des analogues des bases puriques, qui agissent comme inhibiteur de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ou ADN) par antagonisme. Deux molécules sont disponibles, l'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®). Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur, réversible et non compétitif d'une enzyme clef de la voie de synthèse de novo des bases puriques. En raison de l'utilisation préférentielle de cette voie par les lymphocytes activés, l'acide mycophénolique a une action anti-proliférative beaucoup plus ciblée que l'azathioprine sur ces cellules.

2. Classification des rejets

Malgré l'utilisation des immunosuppresseurs, le rejet reste problématique et limite la survie post-transplantation. Le rejet est un phénomène physiopathologique complexe qui revêt plusieurs formes, en fonction de sa temporalité et des mécanismes immunologiques sous jacents. En fonction du moment de sa survenue, le rejet peut être considéré comme hyper-aigu (quelques heures), aigu (quelques jours à quelques mois) ou chronique (plusieurs mois ou années post-transplantation). Selon les mécanismes immunologiques et les lésions histologiques, on distingue les rejets médiés par les lymphocytes T (ou rejet cellulaire) et les rejets médiés par les anticorps (ou rejet humoral).

a) Rejet hyper-aigu

Le rejet hyper-aigu est la forme de rejet dû aux lésions du greffon par des anticorps anti-HLA préformés et après activation du complément. Il apparaît quelques minutes à quelques heures après la greffe. Il est devenu extrêmement rare, grâce à l'appariement et au crossmatch virtuel réalisés avant la transplantation. Ce dernier est réalisé en identifiant au préalable les anticorps anti-HLA présents chez le receveur et le typage HLA du donneur (9).

b) Rejet aigu

Le rejet aigu peut être cellulaire ou médié par les anticorps. Le rejet aigu cellulaire, est médié par les lymphocytes T, caractérisé par une infiltration péri-vasculaire composée de cellules mononucléées. Les mécanismes physiopathologiques sont proches en greffe cardiaque ou pulmonaire.

En greffe pulmonaire, une inflammation bronchiolaire peut s'associer aux lésions vasculaires. Le rejet aigu cellulaire, peut provoquer des altérations de la fonction pulmonaire et/ou de l'imagerie pulmonaire, mais également être asymptomatique. Une preuve histologique est recommandée. Ainsi, le patient doit bénéficier d'une fibroscopie bronchique afin de réaliser des biopsies transbronchiques. Selon l'intensité des lésions et leur extension à l'interstitium, on distingue différents grades de rejets A0 (absence de rejet) à A4 (lésion sévères) pour l'inflammation périvasculaire et grade B0 à B2 pour l'inflammation bronchiolaire (10).

En greffe cardiaque, l'examen de référence est également histologique et repose sur la réalisation de biopsies endomyocardiques. En fonction de l'intensité des lésions et de leurs extensions, le rejet est gradé : OR (pas de rejet) à 3R (haut grade) (11).

Le rejet aigu médié par les anticorps (anciennement rejet humoral), est moins bien connu et les critères diagnostiques restent débattus. En 2007, le conseil d'anatomopathologie de l'ISHLT a conclu que le diagnostic de rejet aigu humoral, nécessitait une approche multidisciplinaire incluant une dysfonction du greffon, la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) circulants, l'existence de dépôts de C4d dans la microcirculation et la présence de lésions histologiques à type d'inflammation microvasculaire (12,13).

<u>Classification des rejets aigus médiés par les anticorps</u>		
pAMR 0	Pas de rejet	Histologie négative et Immunohistochimie négative
pAMR1	Suspicion de rejet: -pAMR1 (H+) -pAMR 1 (I+)	Signes histologiques Immunohistochimie positive: C4d+ et/ou CD68+
pAMR2	Rejet avéré	Signes histologiques et Immunohistochimie positive
pAMR3	Rejet grave	Signes histologiques et Immunohistochimie positive et Présence d' hémorragies interstitielles, d'oedèmes, de microthromboses et de lésions myocytaires.

Tableau 1 : Classification des rejets aigus médiés par les anticorps ; selon les recommandations de l'ISHLT 2016 (12,13)

c) Rejet chronique

En transplantation pulmonaire, la médiane de survie du greffon est de 6 ans tandis que 29 % des décès après la première année de greffe sont attribués aux rejets chroniques. La physiopathologie est complexe, et partiellement connue. Récemment, l'ISHLT a publié une conférence de consensus (3), qui définit la DCPG (ou Dysfonction chronique du greffon pulmonaire) comme « un déclin substantiel et persistant du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (ou VEMS) de plus de 20 % par rapport au VEMS de référence ». Le VEMS de référence étant la moyenne des deux meilleurs VEMS post-opératoires, mesurés à plus de 3 semaines d'intervalle. La DCPG peut se présenter sous différents phénotypes : le syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) avec un trouble ventilatoire à prédominance obstructive, le syndrome restrictif d'allogreffe (SRA) avec un trouble fonctionnel restrictif et le syndrome mixte. La DCPG est un diagnostic d'exclusion (14).

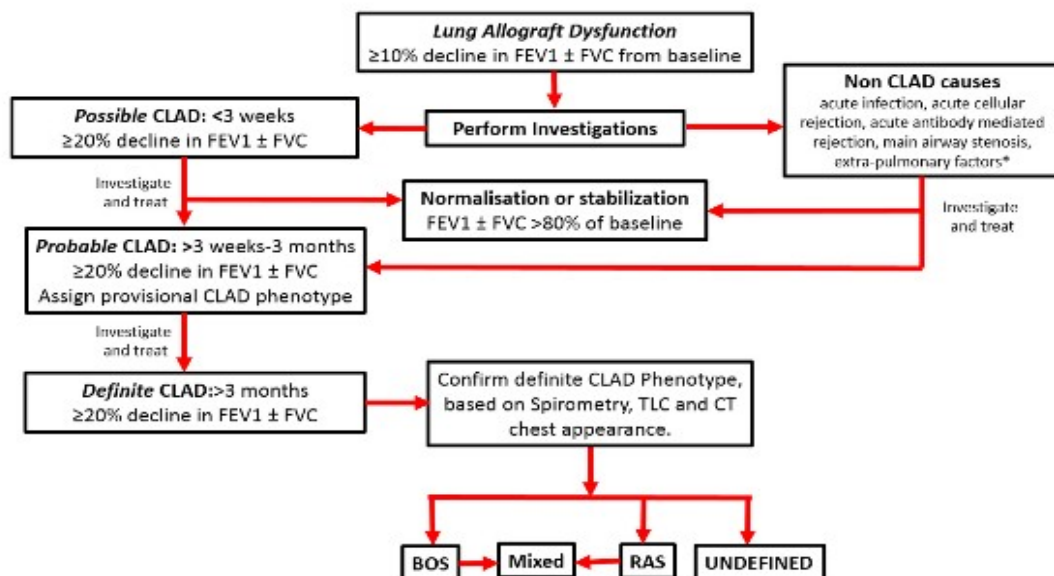


Figure 14: Classification des DCPG, selon les recommandations de l'ISHLT 2019 (14)
(FEV1 forced expiratory volume in 1 second ou VEMS ; FVC forced vital capacity ou capacité vitale fonctionnelle;
RAS restrictive allograft syndrome ou syndrome d'allogreffe restrictive; TLC total lung capacity ou capacité pulmonaire totale)

En transplantation cardiaque, le rejet chronique est identifié comme la vasculopathie du greffon. La vasculopathie du greffon se caractérise par une athérosclérose diffuse et rapidement progressive, avec prolifération myo-intimale. L'incidence des vasculopathies du greffon est importante: 8% à un an, 20% à trois ans, 30% à cinq ans et plus de 50% après dix ans. L'examen de référence pour le diagnostic reste la coronarographie, même si elle peut sous-estimer la gravité des atteintes, si on prend en considération les données d'échographie endovasculaire (IVUS) (15).

C. LPT ou « Lymphomes post-transplantation »

1. Généralités

Toute forme d'immunosuppression s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de certains cancers. Starzl est le premier à observer en 1968 (16), l'augmentation de l'incidence des lymphomes chez les transplantés sous immunosuppresseurs. Ces lymphomes sont principalement de type monomorphiques B, ressemblant aux lymphomes à grandes cellules.

Cependant, certains lymphomes post-transplantations sont polyclonaux, capables de régression spontanée et dont les critères divergent des lymphomes hors transplantation. De plus, la physiopathologie apparaît complexe avec implication du virus EBV. Dès 1985, Hanto et coll rassemble les hyperplasie B diffuses polymorphes et polyclonales, les lymphomes B poly ou monomorphes sous le terme de « désordres lymphoprolifératifs post-transplantation » (17). En 2008 l'Organisation mondiale de la santé (ou OMS) individualise, dans la classification des hémopathies, les proliférations lymphoïdes et plasmocytaires post-greffe sous le terme de lymphome post-transplantation (ou LPT) (18). Le LPT représente donc, une catégorie à part dans la classification révisée OMS 2016(19) avec plusieurs entités: early lésions; monomorphique; polymorphique. (cf tableau n°1).

Le diagnostic de l'association à l'EBV repose soit sur la mise en évidence d'une protéine de latence de l'EBV, LMP ou la positivité de l'hybridation in situ d'ARN messager du virus EBV (technique EBER). (20)

<u>Classification des LPT, OMS 2016</u>	
Lésions précoces	Hyperplasie plasmocytaire Mononucléose-like
Lymphome post-transplantation polymorphe	
Lymphome post-transplantation monomorphe B	Lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules Lymphome non hodgkinien de Burkitt Myélome multiple Plasmocytome-like
Lymphome post-transplantation monomorphe T	Lymphome non hodgkinien T NOS Lymphome non hodgkinien T hépatosplénique Lymphome non hodgkinien T/NK
Lymphome de Hodgkin	

Tableau 2 : Classification des lymphomes post-transplantation (ou LPT) , selon la classification OMS 2016(19)

2. Epidémiologie

L'incidence du LPT varie selon les séries et l'organe transplanté de 0,8 à 20% (21–24). Une étude épidémiologique nord-américaine a montré un risque multiplié par 7,54 par rapport aux sujets immunocompétents.

Selon les publications, l'incidence est de 3 à 8 % après une greffe de cœur ou de poumon (25). Ces chiffres augmentent si le suivi est prolongé : 15 % à 13 ans pour le cœur (23,26). Selon l'ISHLT, l'incidence du LPT à 10 ans est de 2,3 % en greffe pulmonaire, 3 % en greffe cardio-pulmonaire et 2 % en greffe cardiaque (7). Le LPT est associée à une moins bonne survie du transplanté, de 30 à 70 % selon les études, après un diagnostic de LPT (27–29).

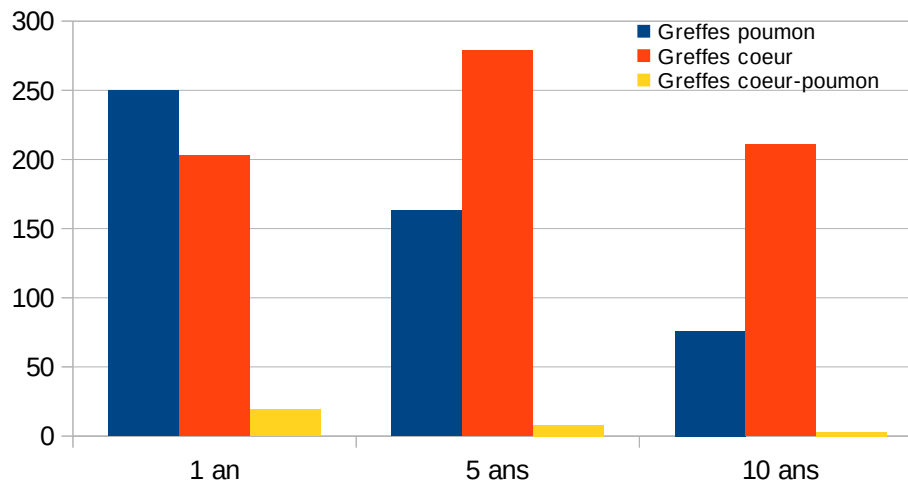


Figure 15: Incidence des lymphomes post-transplantation, en fonction du type de greffe et du délai post-transplantation, données ISHLT 2018 (7)

D. Rôle du virus EBV

1. Généralités

Epstein-Barr virus (EBV), est un virus à ADN double brin, de la famille des herpesviridae. Lors de la primo-infection, le virus pénètre dans les lymphocytes B naïfs et cellules épithéliales. Il se développe une réponse immunitaire humorale et cellulaire cytotoxique, qui aboutit à une lyse cellulaire. Par la suite, pour survivre dans l'organisme, l'EBV va modifier l'expression de ses protéines de surface, et ne sera ainsi plus reconnu par le système immunitaire. Ce "phénotype latent" permet la persistance du virus dans son réservoir, les lymphocytes mémoires. Il existe plusieurs phénotypes de latence, selon le type de protéines de surface exprimé, qui sont associés in vivo, à différents types de lymphoprolifération (30).

2. Rôle dans la physiopathologie du lymphome post-transplantation

Sous sa forme latente, le virus EBV exprime un nombre restreint de gènes, codant pour des protéines nucléaires appelées EBNA, des protéines membranaires, les LMP et des ARN nucléaires non codants, nommés EBER. Ces protéines d'EBV, miment des protéines humaines, et participent à des cascades moléculaires cellulaires, impliquées dans la survie cellulaire (31).

LMP-1 sur-active le gène bcl2, qui est un anti-apoptosique et entraîne une prolifération polyclonale des lymphocytes. Chez les sujets immunocompétents, les antigènes de surface d'EBV, sont reconnus par les lymphocytes T, ce qui active une réponse immunitaire qui va détruire les cellules infectées par EBV. Chez les sujets immunodéprimés, les cellules infectées à EBV, ne sont pas supprimées, ce qui aboutit à une prolifération de cellules B. De plus, il peut s'ajouter des mutations qui vont induire une prolifération plus agressive comme une mutation de bcl6 ou de cmc (gène suppresseur de tumeur) (32). L'immunosuppression imposée au transplanté va limiter les mécanismes de protection contre ces mutations. Le virus EBV est donc souvent incriminé dans la genèse des LPT. Cependant, les études montrent qu'il existe plus de 50% des LPT non associés à EBV (33). La physiopathologie de ce type de lymphome n'est pas encore élucidée. Un statut tumoral EBV positif est affirmé si on retrouve l'expression de LMP en immunohistochimie ou la présence d'ARN nucléaire EBER en hybridation in situ (20).

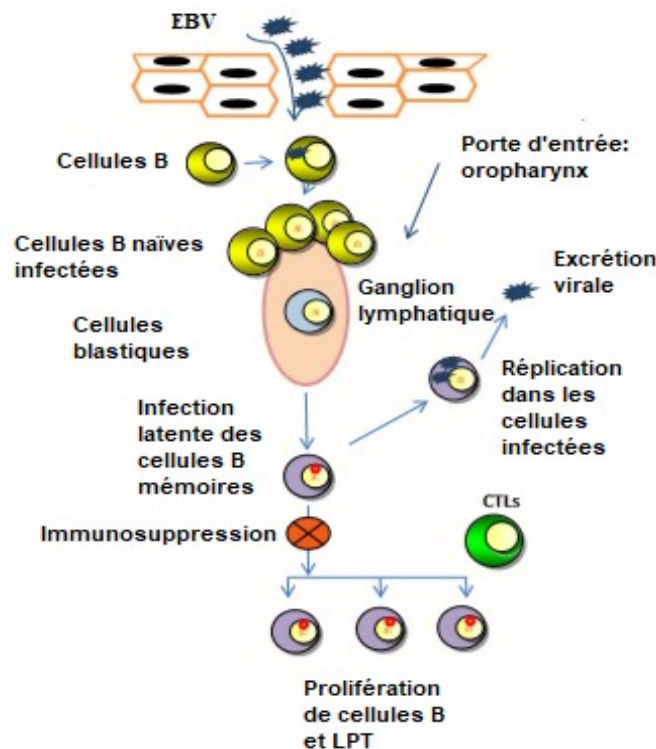


Figure 16: Cycle de vie du virus EBV et son rôle dans la physiopathologie du lymphome post-transplantation (ou LPT), selon Vikas, 2018 (31)

II. Matériels et Méthodes

A. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'incidence des LPT, définis selon la classification OMS 2016, après une transplantation cardiaque, pulmonaire ou cardio-pulmonaire.

Le critère d'évaluation principal est la survenue d'un LPT hors lésions précoces, avec preuve histologique. Nous avons procédé à une étude d'épidémiologie pour caractériser les LPT diagnostiqués chez les greffés cardiaques et/ou pulmonaires à Nantes.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- décrire les LPT diagnostiqués chez les greffés thoraciques à Nantes
- décrire les traitements entrepris pour traiter le LPT
- étudier la survie des patients atteints et la comparer à la survie des patients greffés non atteints.

B. Population étudiée

Les patients éligibles sont tous les patients majeurs ayant eu une greffe pulmonaire, cardiaque ou cardio-pulmonaire depuis 1985 au CHU de Nantes. Tous les patients de plus de 18 ans transplantés d'une greffe coeur, coeur-poumon ou poumon, au CHU de Nantes, ont été analysés. La période d'étude s'étend de l'instauration de la greffe en février 1985 jusqu'en Mars 2019. Nous n'avons pas retenu dans l'analyse les proliférations bénignes associées à l'EBV.

Les critères de non inclusions sont les patients mineurs, les majeurs sous tutelle et les personnes protégées .

Le nombre de patients greffés à Nantes, l'indication de greffe ont été obtenus en consultant le registre exhaustif de greffe thoracique. La survie globale des patients greffés thoracique de Nantes a été obtenu par extraction du logiciel INTEGRALIS, base de données de la greffe thoracique.



La liste des patients atteints de LPT a été obtenue en croisant plusieurs bases de données : base de données nationale CRYSTAL, logiciel d'archivage DIAMIC (anatomopathologie) et une analyse des codages DIM. Madame le Docteur MOREAU, anatomopathologiste, référente LPT au CHU de Nantes nous a également fourni une liste de patients atteints. Les codages DIM sélectionnés ont été « greffe et lymphome » ; « greffe et chimiothérapie ». Les LPT ont été retenus. Les lésions précoces ont été exclus.

Pour l'analyse de survie globale, une extraction à partir du logiciel INTEGRALIS, a permis d'obtenir, la liste des patients suivis pour une transplantation cardiaque, pulmonaire ou coeur-poumon, au CHU de Nantes depuis 1985, la date du décès ou la dernière date d'évaluation. Les patients pédiatriques ont été exclus.

C. Méthodologie générale de la recherche

Ce travail est une recherche :

- Epidémiologique
- Monocentrique
- Rétrospective
- Non interventionnelle

D. Techniques d'études et d'analyses

1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

Les données cliniques ont été obtenues en consultant les dossiers médicaux papiers archivés ou/et les dossiers numériques sur les logiciels Millenium et Clinicom, selon la période concernée.

Les informations démographiques de ces patients ont été recueillies : sexe, date de greffe, date de décès, la cause du décès, l'indication de greffe, le type de transplantation, l'âge et le sexe du donneur, le statut sérologique pour le CMV et l'EBV, du donneur et du receveur. Un mismatch de sexe est défini comme un greffon issu d'un donneur de sexe différent du receveur.

Les données de transplantation de ces patients ont été recueillies : type d'induction réalisée, régime d'immunosuppression et doses utilisées (à 1, 3, 6, 12 mois, 5 et 3 ans), poids (à 1, 3, 6, 12 mois, 3 et 5 ans), nombre de rejet aigu cellulaire, nombre et date du diagnostic des rejets chroniques.

Les données concernant le LPT ont été relevées : la date du diagnostic de LPT, le type de LPT, la location, le stade Ann-arbor, les modalités détaillées de traitement.

Les caractéristiques histologiques du LPT ont également été relevées : groupe, phénotype, statut EBV de la tumeur, mutation de bcl2, bcl6 et cmyc. Les données ont été extraites des comptes-rendus. Il n'y a pas eu de relecture des lames.

Enfin des paramètres biologiques ont été recueillis : les PCR (ou réaction en chaîne par polymérase) EBV (le jour de la transplantation ; à 1, 2, 4, 6 semaines ; 3, 6, 12, 4 mois), le taux de lactate déshydrogénase (ou LDH), d'albumine, et d'hémoglobine au diagnostic du LPT.

2. Définition des paramètres qualitatifs

La classification des LPT a respecté les critères en vigueur, de l'OMS 2016 (cf. Tableau 1) (19). Le statut EBV de la tumeur a été affirmé par hybridation in situ par ARN-EBV (technique EBER) ou la mise en évidence d'un LMP1 positif.

Les critères de rejet pulmonaire et cardiaque ont été définis en suivant les recommandations de l'ISHLT : baisse de 20 % du VEMS non expliquée par une autre cause pour la dysfonction chronique du greffon pulmonaire et la présence d'une vasculopathie du greffon affirmée par une coronarographie pour le greffon cardiaque (14).

Les rejets aigus cellulaires ont été relevés à partir des comptes rendus anatomopathologiques disponibles dans les dossiers. En greffe cardiaque, les biopsies endomyocardiques sont systématiques, seuls les rejets dont les grades étaient supérieurs ou égaux, à 1R ont été retenus. Les rejets aigus « traités » ont été retenus sur la foi des différents comptes-rendus disponibles dans les dossiers médicaux.

La période de suivi a été définie comme l'intervalle entre la date de greffe et le décès ou la dernière évaluation (15/07/2019).



Un LPT-précoce est défini comme un LPT diagnostiqué dans l'année suivante de la transplantation. Un LPT-tardif est défini comme un LPT diagnostiqué après la première année de greffe. Ce concept est à différencier des « lésions précoces » qui ont des critères diagnostiques histologiques propres et représentent un type de LPT spécifique (cf.classification OMS, tableau n°2)

Les mismatch EBV et CMV, sont définis comme un receveur ayant une sérologie négative qui reçoit un greffon d'un donneur ayant une sérologie positive.

Le stade Ann-arbor, a été recueilli directement des comptes-rendus de réunion de concertation pluridisciplinaire « staff lymphome » ou établi a posteriori en se basant sur les comptes-rendus de tomographie par émission de positons

La donnée « baisse de l'immunosuppression » a été considérée présente quand les cliniciens mentionnaient dans le dossier médical qu'une telle mesure a été envisagée pour le patient. La donnée n'est pas détaillée car les modalités de baisse de l'immunosuppression n'étaient pas standardisées et parfois non explicitées.

Pour faciliter l'analyse, nous avons attribué une valeur de 1,5 log aux PCR EBV dites « positives » et dont le rendu n'était pas chiffré (résultat entre 0 et 2 log).

3. Calendrier de l'étude

Le relevé des données a été réalisé à des temps fixes, avec marge d'erreur liée au caractère rétrospectif : Jour 1 $\pm$ 24h, Jour 7 $\pm$ 48h, Jour 14 $\pm$ 48h, 1^{er} mois $\pm$ 7 jours, 3^{ème} mois $\pm$ 1 mois, 6^{ème} mois $\pm$ 2 mois, 12^{ème} mois $\pm$ 3 mois, 1 an $\pm$ 3 mois, 3 ans $\pm$ 3 mois, 5 ans $\pm$ 3 mois.

4. Statistiques

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne et écart-type en cas de distribution normale, et en médiane et interquartiles en cas de distribution non normale. Les variables nominales sont exprimées en pourcentage. Nous considérons $p < 0,05$ comme la valeur seuil de significativité statistique. Les analyses de survie seront réalisées selon l'estimation de Kaplan Meier, et comparées par un test du log Rank.

5. Aspects administratifs et réglementaires

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, et au responsable de la recherche de l'étude.

III. Résultats

A. Diagramme de flux

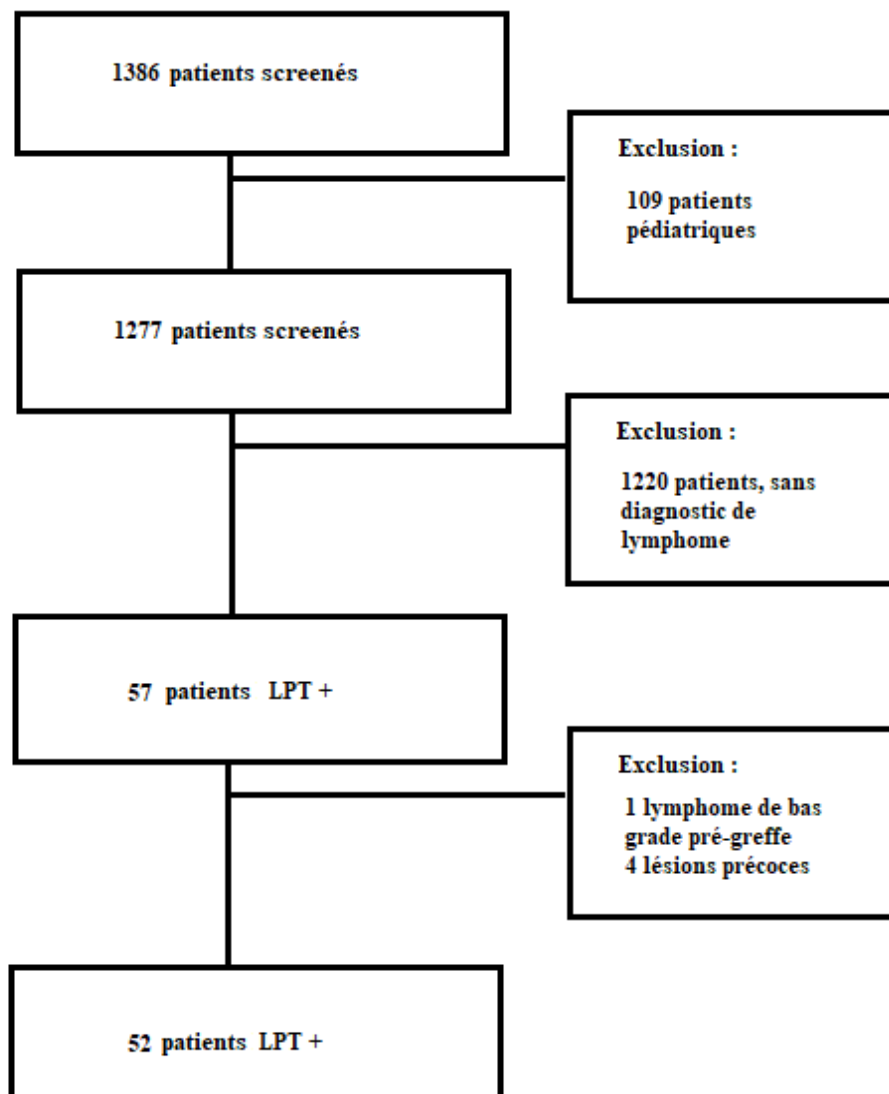


Figure 17 : Diagramme de flux , LPT :Lymphome post-transplantation

B. Incidence

Depuis 1985, sur 1277 patients greffés thoraciques au CHU de Nantes, 52 patients ont développés un LPT, soit 4 % .

L'incidence des LPT diffère selon le type de transplantation et la période de transplantation. Sur 808 transplantations cardiaques, 24 patients ont développés un LPT soit 3 % ; 9 sur 129 transplantations coeur-poumon soit 7 %, et 19 sur 340 transplantations pulmonaires dont 35 mono-pulmonaires soit 5,6 %. L'incidence est variable, selon la période de greffe : 5,1 % pour les greffes thoraciques avant 2000, 2,9 % entre 2000 et 2010, 4 % de 2010 à 2015 et 2,5 % entre 2015 et 2019. En transplantation cardiaque l'incidence chute après les années 2000 (4,2 % contre 2%).

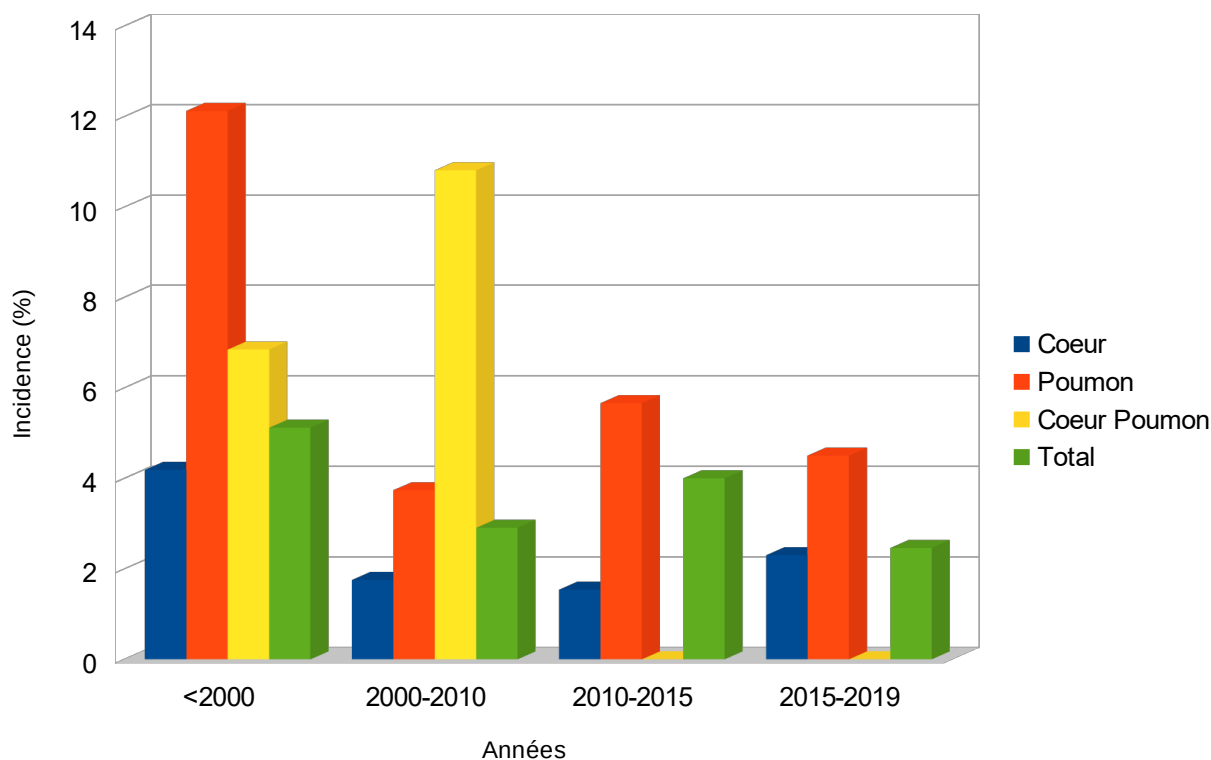


Figure 18 : Evolution de l'incidence des LPT en fonction du type de greffe et de la période, données nantaises (LPT :Lymphome post-transplantation)

C. Caractéristiques des patients atteints de lymphome post-transplantation

Les caractéristiques des patients greffés, atteints de LPT sont résumées dans le tableau n°3. On retrouve une prédominance d'homme (73 %), 46 % de greffés coeur, 37 % de greffés poumon et 17 % de greffés coeur-poumon. Un patient a bénéficié de manière combinée poumon-foie pour une mucoviscidose. Plus d'un tiers des patients présentent un mismatch de sexe avec le donneur. L'âge médian du donneur est de 30 ans. Un patient a été retransplanté deux ans avant le diagnostic du LPT. Une patiente a été retransplantée après un lymphome stade II traité par Rituximab , chimiothérapie et chirurgie et considéré en rémission (décès à 9 mois de la seconde greffe d'une hémoptysie massive, avec suspicion d'aspergillose pulmonaire). Il existe une différence significative entre la moyenne d'âge des patients ayant développé un LPT précoce et tardif avec respectivement 37 ± 17 ans et 51 ± 14 ans ($p=0,003$).

Données démographiques pré-transplantation Patients (n=52)	
Sexe masculin	38 (73 %)
Grefe cardiaque:	24 (46%)
Pathologies initiales:	
- Cardiopathie ischémique	8 (15%)
- Myocardiopathie dilatée idiopathique	15 (29%)
- Autres	1 (0,5%)
Grefe pulmonaire: (dont une combinée poumon-foie)	19 (37%)
Pathologies initiales	
- Mucoviscidose	14 (27%)
- Emphysème	2 (4%)
- Fibrose pulmonaire	1 (0,5%)
- Autre	2 (4%)
Grefe coeur-pulmonaire:	9 (17%)
Pathologies initiales:	
- Hypertension artérielle pulmonaire	6 (12%)
- Mucoviscidose	3 (6%)
Données du donneur	
Age (médiane)	30 (+/-14.7)
Sexe masculin	33 (64%)
Mismatch sexe	16 (31%)

Tableau 3 : Données démographiques pré-transplantation

D. Données post-greffe

Données de post-greffe	
Induction: (n= 52)	
- Thymoglobuline	42 (81 %)
- Simulect	8 (15 %)
Mismatch EBV (n=47)	19 (40 %)
- greffe coeur	7 (14 %)
- greffe poumon	10 (21 %)
- greffe coeur-poumon	2 (4 %)
Mismatch CMV (n=45)	7 (16 %)
Virémie à CMV (n=49)	16 (33 %)
Prophylaxie CMV (n=48)	8 (17 %)
Rejet aigu cellulaire :	
histologique	1 écart-type de [4,41] range [0-19]
traités	1 écart type de [1,32] range [0-4]
- greffe coeur :	
histologiques	4 ± 4,8
traités	1 ± 1,5
- greffe poumon :	
histologiques	1 ± 1,2
traités	0 ± 1,2
- greffe coeur-poumon :	
histologiques	0 ± 4,3
traités	1 ± 1
Rejet chronique :	
- Total (n=42)	21 (50 %)
- Greffe coeur	8 (19 %)
- Greffe poumon	10 (24 %)
- Greffe coeur-poumon	3 (7 %)
DCGP	2 (5 %)
Vasculopathie greffon cardiaque	1 (2 %)
Retransplantation	2 (4 %)
Transplantation rénale	1 (2 %)

Tableau 4 : Données de transplantation

Tous les patients atteints de LPT ont été induit lors de la greffe : 81 % à la thymoglobuline et 15 % au simulect (2 données manquantes). Après 2010, le Simulect a été utilisé dans 44 % des cas et, toutes périodes confondues, chez 63 % des patients ayant un mismatch.

Près de 40 % des patients présentent un mismatch EBV pré-greffe. Le mismatch EBV est plus fréquent chez les greffés pulmonaires (21 %) que chez les autres greffés thoraciques (14 % en cœur, 4 % en cœur-poumon). Nous retrouvons un mismatch CMV dans 16 % des cas et 33 % des patients ont développé une virémie à CMV lors du suivi post-greffe.

La médiane de suivi est à 6,84 ans (± 8 ; range [0,28-28]). Un rejet chronique (dysfonction chronique du greffon pulmonaire ou vasculopathie du greffon cardiaque) a été diagnostiqué chez la moitié des patients. Le délai médian de diagnostic de rejet chronique, après une greffe thoracique est estimé à 4 ans et 5 mois. Ce délai varie en fonction du type d'organe greffé : 8 ans et 4 mois pour les greffes cœur, 4 ans et 7 mois en greffe cœur-poumon et 15 mois en greffe pulmonaire.

En médiane, il y a eu un rejet aigu cellulaire par patient, authentifié par histologie, puis traité par bolus de corticoïde.

Immunosuppresseurs						
	1 Mois	2 Mois	6 Mois	1 an	3 ans	5 ans
Ciclosporine (mg)						
- Dosage:	302 $\pm$ 73	271 $\pm$ 76	226 $\pm$ 56	222 $\pm$ 80	189 $\pm$ 49	136 $\pm$ 43
- Posologie:	400 $\pm$ 376	350 $\pm$ 282	322,5 $\pm$ 308	310 $\pm$ 291	250 $\pm$ 159	250 $\pm$ 98
Tacrolimus (mg)						
- Dosage sanguin:	13 $\pm$ 3	13 $\pm$ 5	11 $\pm$ 3	9,6 $\pm$ 5	10,4 $\pm$ 2	7,5 $\pm$ 4
- Posologie	10 $\pm$ 9,2	11 $\pm$ 12	12 $\pm$ 13	12 $\pm$ 10	7 $\pm$ 4,4	11 $\pm$ 7
Corticoïdes						
- Dose poids (mg/kg)	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,3	0,25 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,2	0,12 $\pm$ 0,2	0,09 $\pm$ 0,2
- Dose totale (mg)	35 $\pm$ 13	25 $\pm$ 14	15 $\pm$ 12	10 $\pm$ 9	8,5 $\pm$ 9,4	6 $\pm$ 8,8
Anti-prolifératif (Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil) 36/52 (69 %)						
Everolimus 9/52 (17 %)						

Tableau 5 : Immunosuppresseurs

Immunosuppresseurs en greffe pulmonaire						
	1 Mois	2 Mois	6 Mois	1 an	3 ans	5 ans
Ciclosporine (mg)						
-Dosage sanguin :	303 ± 89	310 ± 92	220 ± 66	189 ± 112	192 ± 37	122 ± 44
-Posologie :	270 ± 193	350 ± 388	400 ± 529	320 ± 420	330 ± 196	280 ± 137
Tacrolimus (mg)						
- Dosage sanguin :	11 ± 3	13 ± 3	11,5 ± 2,4	9 ± 2	8,6 ± 1	9 ± 1
- Posologie :	10 ± 4,4	13,5 ± 12	10 ± 4	11,5 ± 2,4	12 ± 5	-
Corticoïdes:						
- Dose poids (mg/kg)	0,73 ± 0,2	0,67 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,14 ± 0,3	0,13 ± 0,3
- Dose totale (mg)	36 ± 7	31 ± 12	21 ± 11	17,5 ± 11	12 ± 14	8 ± 14

Tableau 6 : Immunosuppresseurs en greffe pulmonaire

Immunosuppresseurs en greffe cardiaque						
	1 Mois	2 Mois	6 Mois	1 an	3 ans	5 ans
Ciclosporine (mg)						
- Dosage sanguin :	302 ± 60	244 ± 38	208 ± 52	218 ± 20	162 ± 49	138 ± 47
- Posologie :	425 ± 464	370 ± 243	300 ± 81	290 ± 85	250 ± 70	200 ± 65
Tacrolimus (mg)						
- Dosage sanguin :	11 ± 4,5	14,5 ± 5	9,9 ± 2	7,5 ± 3	8 ± 2	5 ± 1,
- Posologie :	11 ± 14	10 ± 14	10,5 ± 8	10 ± 2,2	9 ± 2,4	8 ± 3,2
Corticoïdes						
- Dose poids(mg/kg)	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,13 ± 0,1	0,1 ± 0,04	0,08 ± 0,04
- Dose totale (mg)	30 ± 16	15 ± 14	15 ± 12	10 ± 4	6,25 ± 3	5 ± 4

Tableau 7 : Immunosuppresseurs en greffe cardiaque

Un relai de l'inhibiteur de calcineurine par l'Everolimus a été réalisé pour 17% des patients. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau n°8. La moitié de ces patients ont été mis sous Everolimus après un diagnostic de rejet chronique. Pour les autres, l'Everolimus a été introduit pour limiter la réplication EBV dans le cadre du LPT.

Description des patients sous Everolimus									
ID	Sexe	Age à la greffe (ans)	Type de greffe	Indication de l'Everolimus	Durée	Délai d'introduction post-greffe	Traitement immuno-suppresseur associé	Cause du décès	Survie post-greffe
3	M	39	Coeur-poumon	DCGP	5 mois	7 ans	Quadrithérapie : Prednisone 5mg MMF Tacrolimus	LPT	9,5 ans
42	M	40	Coeur-poumon	LPT	> 1 an	18 ans	Bithérapie : Prednisone 5 mg	-	vivant
2	F	34	Coeur	Réplication EBV	2 ans	10 ans	Trithérapie : Prednisone 7,5 mg Ciclosporine	Vasculopathie du greffon	14 ans
44	M	38	Coeur	Vasculopathie du greffon	1 an et 7 mois	20 ans	Trithérapie : Ciclosporine MMF	LPT	21 ans
29	M	43	Coeur	Vasculopathie du greffon	8 ans	12 ans	Trithérapie : Prednisone 5 mg Ciclosporine	Vasculopathie du greffon	22,5 ans
32	M	61	Coeur	Réplication EBV	> 2 ans	8 mois	Trithérapie : Prednisone 5 mg Tacrolimus	-	vivant
38	M	46,5	Bi-poumon	DCGP	2 ans	1 an et 8 mois	Trithérapie : Prednisone 18mg Ciclosporine	LPT	8,5 ans
40	M	26	Bi-poumon	DCGP	> 4 ans	8 mois	Bithérapie : Prednisone 8mg	-	vivant
50	M	69	Bi-poumon	LPT	1 mois	5 mois	Trithérapie : MMF Prednisone	Infection	6 mois

Tableau 8 : Description des patients sous Everolimus

DCPG : Dysfonction chronique du greffon pulmonaire ; LPT: Lymphome post-transplantation pulmonaire

Le suivi systématique d'EBV, par PCR a débuté en 2009 au CHU de Nantes, mais la technique a débuté plus tôt et des données sont disponibles depuis 1997. Globalement, les PCR se positivent après la greffe, avec un délai médian de 1,5 mois $\pm$ 4 . Par la suite la cinétique est variable selon les patients. La figure n°19, détaille le résultat des PCR à 1 mois, à 3 mois de greffe et au moment du diagnostic de LPT. En médiane, au moment du diagnostic, la PCR EBV est à 2,65 log ($\pm$ 1,6) (range 0 à 6,3). Quatre patients ont une PCR EBV négative au moment du diagnostic. Ces quatre patients ont développé un LPT avant la première année de transplantation, et le statut de la tumeur était EBV positif dans 3 cas sur 4.

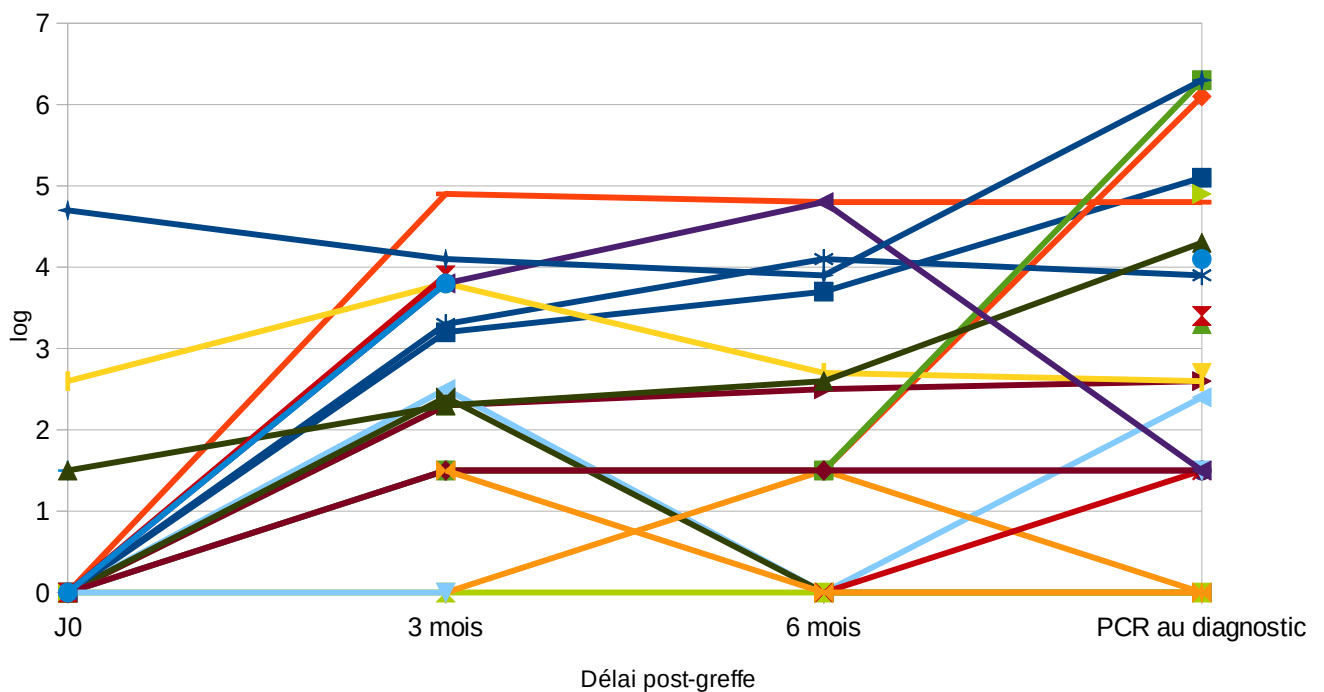


Figure 19 : Evolution des PCR EBV après transplantation, 2009-2019

E. Description et traitements des lymphomes post-transplantation

1. Description des lymphomes post-transplantation

Le délai médian global entre la greffe et le diagnostic de LPT est de 26 mois et 17 jours. Ce délai est de 5 ans et 11 mois pour les greffés cœur, de 10 mois après une greffe pulmonaire et de 11 mois après une greffe cœur-poumon. Il est retrouvé 22 LPT précoces (42 %) avec une médiane de diagnostic post-greffe à 4 mois ($\pm$ 3 mois) et 30 LPT tardifs (58 %), avec une médiane de diagnostic post-greffe à 8 ans ($\pm$ 5 ans). Il est retrouvé 11 LPT très tardifs, dont le délai post-greffe, du diagnostic de LPT est supérieur à 10 ans. Les LPT précoces sont associés à l'EBV dans 77 % des cas, contre 43 % lorsque LPT est tardif.

Les LPT, diagnostiqués sont en majorité monomorphiques (85 %), de type B (83 %), de stade IV (70 %), avec une tumeur positive à EBV (71,4 %). Une atteinte du greffon a été mise en évidence dans 64 % des greffes cœur-poumon et des greffes poumons. Chez les greffés pulmonaires, on retrouve une atteinte du greffon dans 63 % des cas. On retrouve un lymphome de Hodgkin, quatre LPT polymorphiques et un LPT monomorphe T NK de type nasal. Parmi les LPT monomorphiques B, on retrouve 36 lymphomes B diffus à grandes cellules, 2 lymphomes de Burkitt et 3 lymphomes plasmablastiques. Les deux patients atteints de lymphomes de Burkitt sont décédés respectivement 32 et 5 jours, après le diagnostic. Deux des lymphomes plasmablastiques ont été diagnostiqués au stade IV et les patients ont eu une survie de un jour et de soixante-quinze jours. Un patient a été diagnostiqué au stade I et a survécu 12 mois. L'association à l'EBV est retrouvée pour un des cas et un de cas n'était pas associé à l'EBV (donnée manquante pour le dernier patient).

Les localisations sont principalement extra ganglionnaires (79 %). Par ordre de prévalence : pulmonaires (31 %), digestives (25 %), ganglionnaires (21 %), ORL (13 %) et disséminées d'emblée (7,6 %). Plus de la moitié des patients (55 %), sont décédés de la progression du lymphome et/ou de complications causées par le traitement.

Description des LPT	
Age au diagnostic (années)	45 ± 17
Polymorphique Monomorphique Type B Type T Hodgkin Non typés	4 (8 %) 44 (85 %) 43 (83 %) 1 (2 %) 1 (2 %) 3 (5,6 %)
Statut EBV + (n=42)	30 (71,4 %)
Stade Anne-Arbor:	
Stade I	5 (10 %)
Stade II	5 (10 %)
Stade III	4 (8 %)
Stade IV	36 (70 %)
Délai médian du diagnostic du LPT en post-greffe (mois)	26 (± 69)
Décès par LPT (n=36)	20 (55 %) 19 patients stade IV
Atteinte du greffon pulmonaire : (n=28)	18 (64 %)
greffe pulmonaire / total des greffes poumons	12 (63 %)
greffe coeur-poumon / total des greffes coeur-poumon	6 (67 %)
Principaux sites :	
Ganglionnaire :	11 (21 %)
Extra-ganglionnaire :	41 (79 %)
Pulmonaire	16 (31 %)
Digestif	13 (25 %)
ORL	7 (13 %)
Disséminé	4 (7,6%)
SNC	1 (1,2 %)

Tableau 10 : Description des LPT

Le descriptif de l'histologie est résumé dans le tableau n°10. Tous les patients de notre cohorte ayant un mismatch EBV ont développé un LPT EBV positif. Par contre, parmi les LPT EBV positif on ne retrouve pas de mismatch EBV dans 43 % des cas.

Description histologique	
Polymorphique	4 (8 %)
Monomorphique	44 (85 %)
Type B :	
DLBCL	36 (70 %)
Plasmablastique	3 (5,6 %)
Burkitt	2 (3,8 %)
Autre	2 (3,8 %)
Type T :	
NK type nasal	1 (2 %)
Hodgkin	1 (2 %)
Non typés	3 (5,6 %)
Pas assez de matériel	2
Compte-rendu perdu	1

Tableau 11 : Description histologique des LPT

Immunohistochimie des DLBCL								
	CD20 + n=33	CD79a + n=19	CD30+ n=24	Bcl2+ n=20	Bcl6+ n=15	Double expresseur n=14	Cmyc+ n=13	EBV + n=33
DLBCL	29 (88 %)	17 (89 %)	16 (67 %)	11 (55 %)	6 (40 %)	4 (29 %)	4 (31 %)	25 (76 %)

Tableau 12 : Immunohistochimie des DLBCL, Diffuse Large B Cell Lymphoma (ou Lymphome Diffus à Grandes Cellules B)

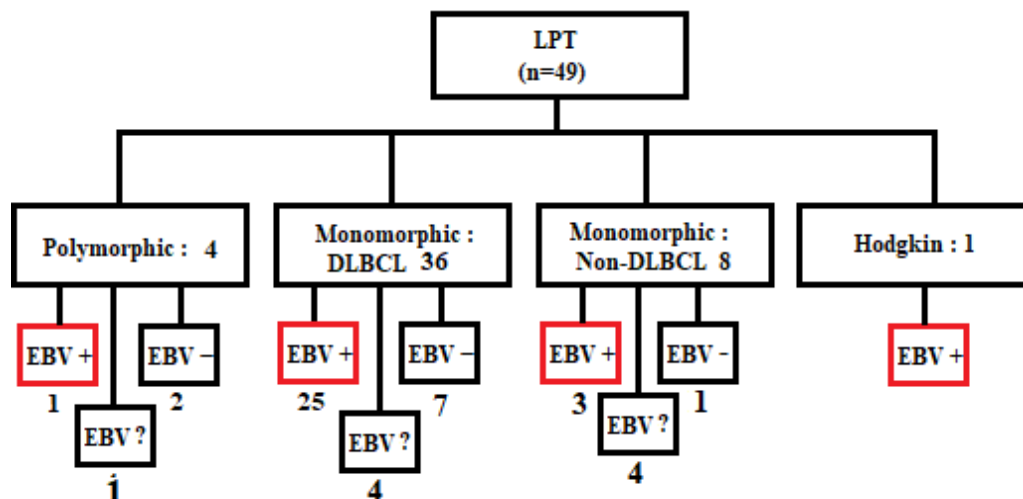


Figure 20 : Diagramme de présentation des histologies des LPT et du statut EBV de la tumeur, à l'exclusion des non typés

2. Modalités de traitement du lymphome post-transplantation

Traitement des LTP (n=51)	
Rituximab	43 (83 %)
- Seul - Avec baisse d'immunosuppression - En adjuvant d'emblée - Chimiothérapie - Radio-chimiothérapie - Chirurgie - Chirurgie et chimiothérapie - Seul puis en adjuvant après progression	8 (15 %) 6 (12 %) 23 (44 %) 15 (29 %) 3 (6 %) 3 (6 %) 2 (4 %) 6 (12 %)
Pas de chimiothérapie:	22 (42 %)
1ère ligne de chimiothérapie:	29 (56 %)
- RCHOP - R-CHOP à doses atténuées - COP - Chloraminophène et rituximab	16 (31 %) 3 (6 %) 7 (14 %) 3 (6 %)
2nd ligne de chimiothérapie:	7 (14 %)
- RCHOP - R-CHOP à doses atténuées - RDHAC - Autre	2 (4 %) 2 (4 %) 2 (4 %) 1 (2 %)
Abstention thérapeutique	3 (6 %)
Radiothérapie en association avec chimiothérapie et rituximab	4 (8 %)
Chirurgie	8 (16 %)
- Seule - Avec baisse de l'immunosuppression - En association avec rituximab - En association avec chimiothérapie et rituximab	0 2 (4 %) 3 (6 %) 3 (6 %)
Autres	
- Auto-greffe de moelle - Baisse de l'immunosuppression - en association avec rituximab - en adjuvant - seule	2 (4 %) 30 (58 %) 6 (12 %) 24 (46 %) 0

Tableau 13 : Traitement des lymphomes post-transplantation (ou LPT)
R-CHOP : Rituximab, cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine, Oncovin, Prednisone ; COP :
Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone ; RDHAC : Rituximab, Dexamethasone, High Dose aracytine,
Carboplatine

Le traitement du LPT variait selon le stade et la localisation du lymphome : chimiothérapie, Rituximab, radiothérapie et chirurgie.

Plus d'un tiers des patients ont été traités par l'association de Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine, Oncovin ou Vincristine et Prednisone (R-CHOP). 42 % des patients n'ont pas été traités par chimiothérapie. 14 % des patients ont été traités par au moins 2 lignes de chimiothérapie, après progression.

Plus de 80 % des patients ont reçu au moins une dose de Rituximab. Ce traitement a été utilisé seul (15 %), avec baisse de l'immunosuppression (12 %) ou en adjuvant (56 %) d'une chimiothérapie, d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Six patients (12 %) ont d'abord reçu du Rituximab seul puis devant une progression en adjuvant avec un autre traitement.

Rituximab et baisse de l'immunosuppression					
ID	Type	Localisation	Stade	Survenue	Survie après diagnostic
8	DLBCL CD20+/EBV+	pulmonaire	IV	précoce	1,5 ans (décès d'une autre cause)
15	Polymorphe EBV-	pulmonaire	IV	précoce	20 ans
16	DLBCL CD20+/EBV+	pulmonaire	IV	précoce	23 mois (décès par DCGP)
19	DLBCL CD20+/EBV+	pulmonaire	III	précoce	21 ans
36	DLBCL CD20+/EBV+	pulmonaire	IV	précoce	1 an (décès par LPT)
39	DLBCL CD20+/EBV+	ganglionnaire	I	tardif	2,5 ans

Tableau 14 : Rituximab et baisse de l'immunosuppression

Une radiothérapie a été réalisée chez quatre patients, en association avec du Rituximab et de la chimiothérapie. Les caractéristiques du LPT et la survie des patients après traitement, sont détaillés dans le tableau n°16, disponibles dans la partie « Annexe ».

Une chirurgie a été réalisée pour 8 patients (16 %) des patients. Deux patients ont été opérés et ont bénéficié d'une baisse de l'immunosuppression. Trois patients ont été opérés et ont reçu du Rituximab en adjuvant. Trois patients ont été opérés et ont reçu du Rituximab et de la chimiothérapie. La description des LPT opérés est détaillée dans les tableaux n°17 et 18.

Trois patients (6 %) n'ont reçu aucun traitement pour leur lymphome. Les caractéristiques de ces patients sont détaillés dans le tableau 8. Les deux patients atteints de LPT monomorphe ont eu une présentation fulminante et sont décédés du LPT avant possibilité de traitement. Le patient atteint d'un LPT polymorphe n'a pas reçu de traitement et a eu une survie de 6 ans après le diagnostic. Il est décédé d'une dysfonction chronique du greffon pulmonaire. Un patient sur trois avait un mismatch EBV.

Description des LPT non traités									
ID	Sexe et Age (Ans)	Date de greffe	Pathologie initiale	Induction thymo-globuline	Délai du LPT (mois)	Survie après LPT	Cause du décès	Type et site du lymphome	Stade
18	M 54	09/11/92	Emphysème	OUI	7,5	6 ans	DCGP	Polymorphe pulmonaire	IV
25	M 26	22/03/94	Mucoviscidose	OUI	3	0 jours	LPT	Lymphome B, à grandes cellules pulmonaire	IV
48	M 44	24/12/91	Cardiopathie ischémique	OUI	13	47 jours	Vasculopathie du greffon	Lymphome B, à grandes cellules amygdale	IV

Tableau 15: Description des lymphomes post-transplantation (ou LPT), non traités

F. Survie

1. Survie des patients greffés

La médiane de survie globale des patients suivis après une transplantation cardiaque est de 196 mois [CI: 178-213] (16 ans) et diffère significativement avec la médiane de survie globale des patients suivi après une transplantation pulmonaire 92 mois [CI: 73-130] (8 ans). La médiane de survie est de 114 mois [CI:74-192] (10 ans) pour les greffés cardio-pulmonaires.

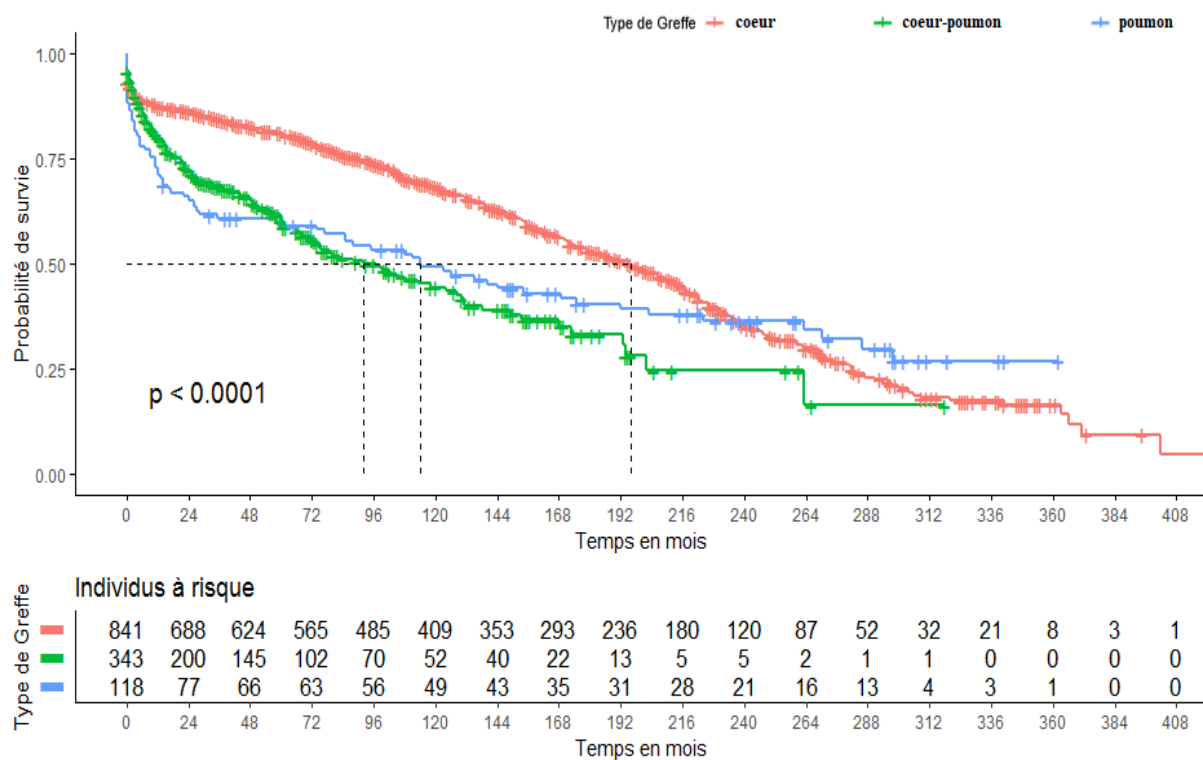


Figure 21 : Survie globale des patients suivis au CHU de Nantes, selon le type de greffe, exclusion des greffes combinés (n=1302)

2. Survie des patients greffés atteints par un LPT

Soixante-treize pour cent des patients de notre cohorte sont décédés. Parmi les patients décédés, 20 patients sont décédés du LPT ou de complications du traitement (55 %) et dix décès (28 %) sont attribuables à un rejet chronique.

La médiane de survie après LPT est de 18 ($\pm$ 69) mois. Elle est de 21 ($\pm$ 59) mois, pour les patients greffés cardiaques, de 12 ($\pm$ 56) mois pour les patients greffés pulmonaires et de 52 ($\pm$ 103) mois pour les greffés cardio-pulmonaires. Il n'y a pas de différence significative de survie après diagnostic de LPT entre les greffés cardiaques et pulmonaires.

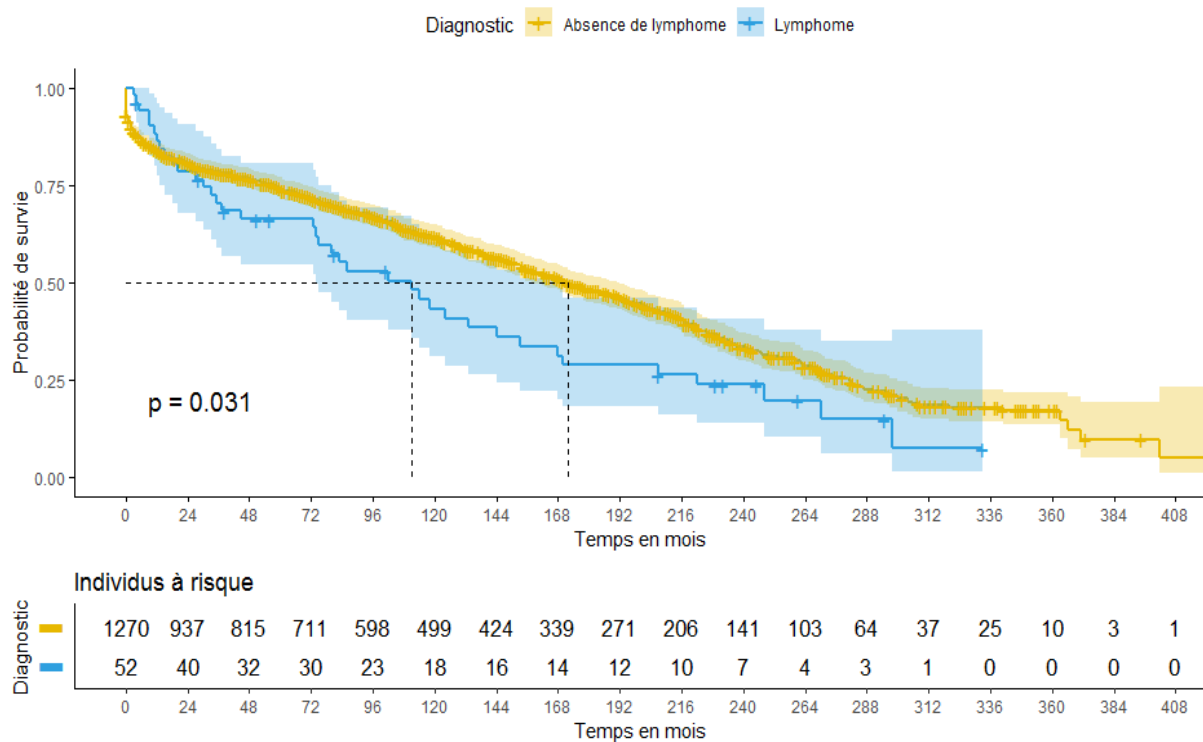


Figure 22 : Comparaison des courbes de survie entre patients greffés thoraciques , suivis au CHU, avec et sans LPT (n=1322)

Il n'y a pas de différence de survie en fonction du délai post-greffe du développement des LPT, même après correction selon le stade du LPT. La différence de survie entre les greffés coeur et poumons disparaît après diagnostic de LPT. Il est retrouvé une différence de survie significative entre les stades IV et les autres stades.

La médiane de survie des patients après LPT traités par Rituximab seul est de 18 mois ($\pm$ 71). La médiane de survie des patients traités en séquentiel est de 18 mois ($\pm$ 71) sans différence de survie observée avec le traitement combiné (médiane de survie à 22 mois ($\pm$ 77)).

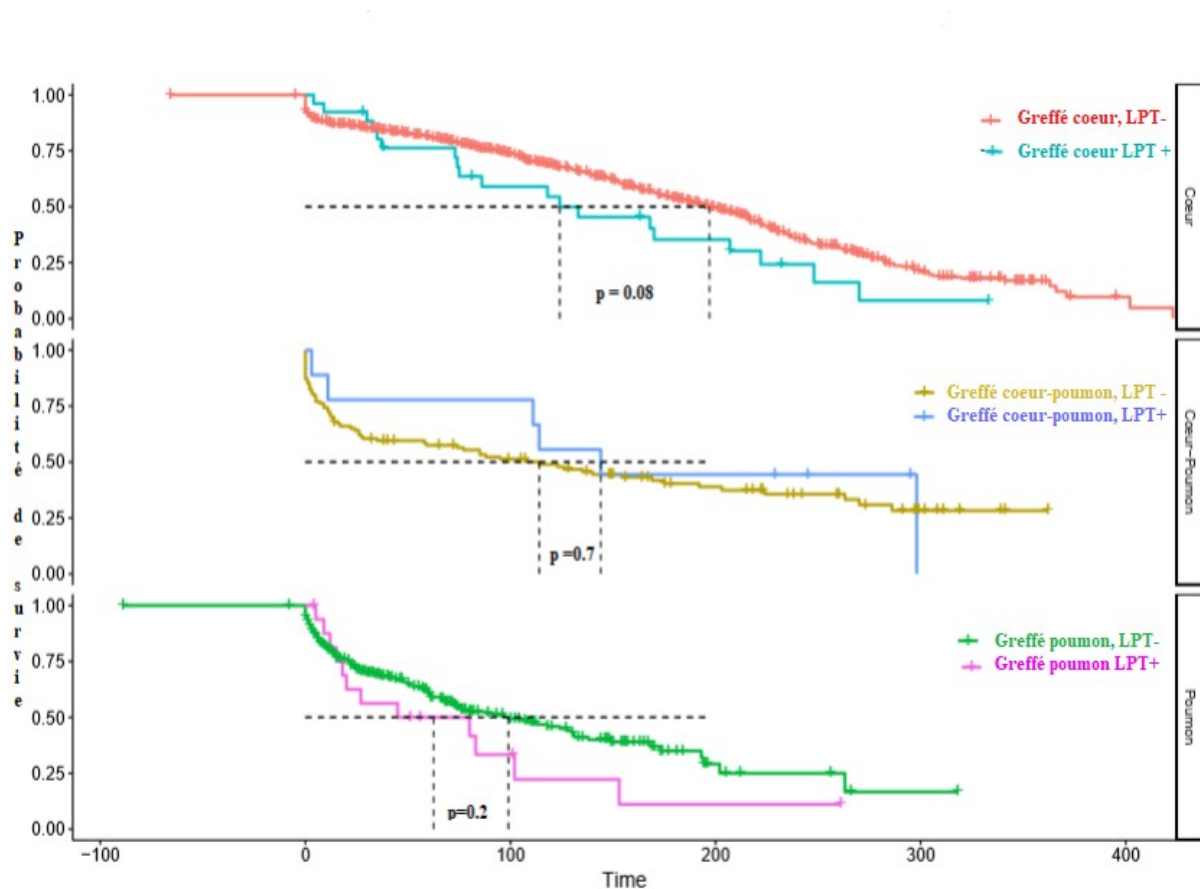


Figure 23 : Comparaison des courbes de survie des greffés selon l'indication du type de greffe , avec et sans lymphome post-transplantation (ou LPT)

IV. Discussion

A. Incidence

L'incidence rapportée des LPT varie beaucoup, d'une étude à l'autre, selon le type d'organe transplanté et le délai par rapport à la transplantation. Le taux rapporté au CHU de Nantes est de 3 % en greffe coeur; 7 % en greffe coeur-poumon, 5,6 % en greffe pulmonaire. L'ISHLT rapporte une incidence de LPT, de 2,3 % en greffe poumon, 3 % en greffe coeur-poumon et 2 % en greffe coeur (7). Les études de cohorte rapportent des chiffres plus élevés. L'analyse en 2003, de la cohorte de Stanford par Gao et al, retrouve 6.3% de LPT chez les greffés coeur et 5,3 % chez les greffés coeur-poumon (23). Sur 6607 transplantation, réalisées au centre de Louvain, Dierickx et al rapportent une prévalence de 5.0% en greffe coeur et 3.2% en greffe pulmonaire (21).

L'incidence du LPT, au CHU de Nantes, est plus importante en greffe coeur-poumon qu'en greffe pulmonaire et qu'en greffe cardiaque. Cette différence est habituellement observée dans la littérature. Opelz et al, ont ainsi montré que le risque relatif de développer un LPT après une greffe était de 239 pour une greffe coeur-poumon, 58,6 pour une greffe pulmonaire et 27,6 pour une greffe cardiaque (22).

Les prévalences de notre cohorte sont proches de celles retrouvées dans d'autres cohortes mais plus élevées que celles rapportées par l'ISHLT. Les chiffres de l'ISHLT sont probablement sous-estimés par le mode de recensement (auto-déclaration). Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Maksten. En combinant différents registres (transplantation et histologique), l'incidence des LPT retrouvés chez les greffés rénaux est deux fois supérieure (34).

Dans notre cohorte, l'incidence de LPT diminue au cours du temps, ce qui peut être expliqué par l'attention plus récente des cliniciens à minimiser l'immunosuppression des patients.

B. Caractéristiques des patients

Dans notre cohorte, les patients atteints sont majoritairement des hommes (73 %). Cette prédominance est souvent mise en évidence dans les études sur le LPT ((23,24,34,35). L'âge moyen au diagnostic de LPT est de 45 ans. Il existe une différence significative entre la moyenne d'âge des patients ayant développé un LPT précoce et tardif. Opelz et al. ont démontré un sur-risque de développer un LPT après une greffe de moelle osseuse pour les patients âgés de moins de 10 et plus de 60 ans (22). Il explique ce sur-risque par l'incidence élevée des primo-infections EBV dans la population pédiatrique et par la baisse de l'efficacité du système immunitaire des patients âgés. Cette hypothèse est pertinente pour expliquer nos résultats.

Les indications de greffe cardiaque et cœur-poumon sont superposables aux données nationales de l'agence de biomédecine. Dans notre échantillon, l'indication de greffe pulmonaire majoritaire est la mucoviscidose. Ceci traduit le fait que notre échantillon couvre une large période avant 2012 et que l'incidence cumulée de LPT augmente avec le temps de suivi. Il y a donc moins de LPT retrouvés chez des patients greffés pour fibrose puisque cette indication de greffe a dépassé la mucoviscidose après 2012. La retransplantation ne semble pas être un facteur de risque de LPT (36). L'analyse n'a pas pu être faite dans notre cohorte étant donné le très faible nombre de retransplantation.

C. Données post-greffe

1. Infections virales

Un mismatch EBV a été retrouvé dans 40 % des cas. Le mismatch EBV est un facteur de risque bien connu de LPT, entraînant une augmentation de l'incidence des LPT de 10 à 75 fois (21,25,34,37)). Par conséquent, L'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) et certains auteurs, conseillent d'éviter les mismatch EBV en transplantation(38). L'existence d'une virémie à EBV en post-transplantation d'organe concernerait plus de la moitié des patients mais n'est pas associée à un risque plus élevé de développer un LPT (39–41)).

Cependant, certains auteurs ont montré une élévation significative des PCR au moment du diagnostic de LPT. Sylva et al, ont retrouvé un sur-risque d'infection opportuniste et de LPT pour un taux de PCR > 2 log et retrouve un pic médian au moment du diagnostic de 2,92 log, ce qui est cohérent avec la médiane des PCR EBV mesurée au moment du diagnostic de LPT dans notre étude(42). Bakker a défini la réactivation EBV comme l'existence d'une PCR > 10000 copies/ml soit 4 log, mesurée à 2 reprises lorsque l'immunosuppression est stable (40). La définition des seuils et leurs significativités restent encore débattus.

Toutefois, plusieurs groupes comme l'ECIL, la BTS et l'ISHLT recommandent la surveillance des PCR EBV (9,38). Compte-tenu du temps de doublement du virus EBV estimé à 2 jours (43), il est proposé de suivre par PCR, les patients séronégatifs toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois puis par mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois, après une transplantation. Ils conseillent également la surveillance des PCR après majoration de l'immunosuppression comme lors du traitement des rejets. Il est cependant à noter que trois patients de notre cohorte avaient une PCR EBV négative au moment du diagnostic alors que les tumeurs étaient EBV positives. De plus, quand nous regardons la cinétique des PCR EBV dans notre cohorte, il ne semble pas y avoir une stricte corrélation entre le développement du LPT et l'ascension des PCR, dans tous les cas de LPT.

Historiquement, les infections à EBV étaient considérées comme à l'origine du développement de tous les LPT. Par la suite, les études ont révélé de nombreux cas de LPT non reliés à l'EBV. Par exemple, l'étude de Luskin et al, en Pennsylvanie retrouvait 33 % de LPT EBV négatifs (sur 176 LPT après greffe d'organe solide) (33). Nos résultats semblent superposables. Luskin retrouvait par ailleurs une augmentation de la prévalence des LPT EBV négatifs avec la période de greffe. Nos résultats semblent superposables même si la comparaison statistique n'est pas possible, étant donné le faible nombre de patient. Toutefois l'étude de Luskin n'a pas retrouvé de différence de survie, ni sur la réponse au traitement initial, entre les LPT EBV + et EBV-.

L'étude de Manez avait montré que l'infection à CMV était un facteur de risque indépendant de développer un LPT, mais pas le statut sérologique initial. L'infection à CMV peut s'interpréter comme étant un marqueur du degré d'immunosuppression (44).

2.Immunosuppression

Tous les types d'agents immunosuppresseurs existants, ont été incriminés comme pourvoyeur de LPT : les anticorps monoclonal anti-CD3(OKT3) (45), les anticorps anti-thymoglobuline (22,31), la ciclosporine (36,46) et le Tacrolimus (47).

a) Induction

Les recommandations de l'ISHLT ne statuent pas sur la nécessité d'une induction ou ses modalités. Il n'a pu être mis en évidence d'amélioration de la survie par l'induction que pour un sous - groupe de patients à haut risque de rejet (48). Cependant en pratique courante, quasiment 80 % des patients greffés thoraciques reçoivent un traitement d'induction (7). L'intégralité des patients de notre cohorte avaient reçu une induction au moment de la transplantation, principalement par thymoglobuline. Les doses et modalités d'application n'ont pas pu être relevées (recueil rétrospectif et nombreuses données manquantes). Les bénéfices de l'induction par un anticorps anti-thymoglobuline (ou ATG) sur la survie restent controversés (49,50). L'induction par ATG a été suspectée d'augmenter le risque de LPT (22,51), mais la causalité peine à être mise en évidence et de nombreuses études ne la retrouve pas , dont une méta-analyse de la Cochrane (50,52).

Les études sur l'incidence des LPT après induction par anticorps anti-IL2 semblent contradictoires. Beniaminovitz a montré une diminution de la fréquence des rejets aigus en post-greffe pour les anticorps anti-IL2 et Opelz, une baisse d'incidence de LPT pour les inductions par anti-IL2.

Cependant, la large étude rétrospective de Ansari montre une survie moindre qu'avec l'induction par ATG (53–55). 44 % des patients greffés, après 2000, ont été induit par Simulect dans notre cohorte. Dans la majorité des cas, les patients présentent un mismatch EBV. Ceci souligne la volonté des cliniciens de favoriser l'induction par Simulect quand les patients présentaient un sur-risque de LPT.

b) Maintenance

D'autre part, il n'y a pas de données prospectives qui nous indiquent le régime d'immunosuppression idéal. Les études sont même contradictoires.

Dans l'étude de Gao, qui compare corticoides et azathioprine ; ciclosporine et corticoides et/ou azathioprine, il n'y a pas de différence retrouvée entre les différents régimes d'immunosuppression (23).

Il a été suspecté que le Tacrolimus majore le risque de LPT par rapport à la ciclosporine (56). Toutefois, l'étude randomisée et prospective de Grims et al, en 2006 a évaluée le tacrolimus contre la ciclosporine et conclut à un profil d'efficacité similaire et un profil de tolérance supérieure du Tacrolimus (fonction rénale et hypertension artérielle) sans différence d'incidence retrouvée de LPT (57).

L'ISHLT recommande l'adjonction d'un anti-prolifératif dans le traitement de maintenance. Dans notre cohorte 69 % des patients avaient reçu un anti-prolifératif, soit par Azathioprine soit par MMF. Les études sont peu nombreuses et là encore conflictuelles concernant son efficacité sur la prévention des rejets aigus et chroniques. Certains auteurs ont mis en évidence la supériorité du Mycophénolate Mofétil (ou MMF) sur l'azathioprine (12,58). Cependant, l'étude randomisée de Baran et al, ne retrouve pas de supériorité de l'usage du MMF, en bithérapie par rapport à une monothérapie par Tacrolimus, en ce qui concerne rejet aigu (> grade 2R) (59). L'effet du MMF ne semble pas suffisant pour contre-balancer le risque induit par l'immunosuppression cumulée. Par contre le MMF, ne semble pas augmenter l'incidence des LPT (Robson, 2005)(60). Caillard et al, en 2005 ont même mis en évidence une baisse de risque de LPT, avec un Hazard Ratio à 0,6 (CI: 0,47-0,78) (61).

On peut émettre l'hypothèse, que les propriétés anti-prolifératives préférentielles envers les lymphocytes (dont les lymphocytes B) sont peut être à l'origine de l'absence de l'augmentation de l'incidence des LPT malgré l'immunosuppression.

Les inhibiteurs de mTOR semblent intéressants dans ce contexte. En effet, in vitro, la Rapamycine a démontré un effet anti-réplication des lymphocytes B infectés (62). Le Sirolimus a été testé en comparaison à la ciclosporine et est associé à une baisse de l'incidence des cancers, dont les LPT (63). Une étude de phase II a même montré que les inhibiteurs de mTOR pouvaient avoir une place dans le traitement des lymphomes du manteau (Witzig,2005) (64).

En revanche, l'étude rétrospective de Kirk incite à la prudence, puisqu'il retrouve une augmentation de l'incidence des LPT sous mTOR (65). L'auteur explique cette association par un biais avec la dose cumulée d'immunosuppresseur plutôt qu'à un effet propre des mTOR. Enfin, ceux-ci ont démontré leur efficacité dans la prévention du rejet chronique (66). Dans notre cohorte, l'éverolimus est peu utilisé (17 %) et instauré dans deux principales indications : rejet chronique et LPT. Il est le plus souvent associé au régime d'immunosuppression existant.

c) Relation dose-effet

Il est clairement retrouvé une augmentation de l'incidence des LPT après l'instauration de l'usage de la ciclosporine en maintenance avec une relation dose dépendante (46). Une relation dose dépendante a également été montrée pour l'utilisation de l'anticorps anti CD3 (OKT3), dans les traitements des rejets aigus (67). Ces observations laissent penser que c'est la dose cumulée d'immunosuppression plutôt que le type d'agent utilisé qui sous-tend l'augmentation de l'incidence des LPT. Par ailleurs, le fait que l'incidence des LPT varie en fonction du type d'organe greffé, soutient la thèse que l'incidence est corrélée à l'intensité globale d'immunosuppression plus qu'à un type d'agent. Nos données sont cohérentes : diminution de l'incidence des LPT en fonction de la période de greffe et incidence plus élevée en greffe pulmonaire qu'en greffe cardiaque.

d) Résumé

En somme, le régime d'immunosuppression idéal n'existe pas, le traitement d'induction et de maintenance doivent être consciencieusement réfléchi pour chaque patient, de manière personnalisée, en prenant en compte les co-morbidités et les risques existants, avec une attention à minimiser les doses.

3.Rejets

a) Rejet aigu

Dans notre étude, il y a eu peu de rejets (médiane à 1 /patient). Ce taux semble plus faible que dans les autres études de cohorte (22,68). Par ailleurs, il n'y a pas de différence de nombre de rejets entre les greffés cardiaques et pulmonaires, dans notre étude. Il se peut que le mode de recensement des rejets (lecture des comptes-rendus) ai sous-estimé nos résultats. Le nombre de rejets est un facteur de risque de LPT quand il est très élevé ($n > 5$ selon Gao) et les patients de notre cohorte n'ont pas un taux de rejet aussi important.

Opelz a montré une différence nette de l'incidence de LPT si le rejet était traité par anticorps déplétants par rapport aux bolus de corticoïdes. La durée de vie de la Thymoglobuline est longue, les immunoglobulines G, persistent jusqu'à 2 mois et l'immunodépression cumulée est certainement plus grande qu'avec l'utilisation des corticoïdes. La baisse de l'incidence après 2000, au CHU de Nantes, peut s'expliquer en partie par l'abandon des anticorps déplétants pour le traitement des rejets aigus.

b) Rejet chronique

Dans l'étude de cohorte de Silva sur 63 patients transplantés pulmonaires, 32 % des patients vont développer un DCGP avec une médiane à 20 mois, en post-transplantation. Nos résultats sont similaires avec 24 % de patients atteints mais avec un diagnostic plus précoce à 15 mois en post- transplantation (42). Classiquement, le délai de survenue de la DCGP est plus tardif. Il n'y a pas de données nationales sur l'incidence du DCGP en transplantation pulmonaire. L'ISHLT rapporte un taux de BOS à 41 % après 5 an de greffe. Ce qui semble comparable à notre cohorte étant donné notre moyenne de suivi à 9 ans. Dix-neuf pour cent des greffons cardiaques de notre cohorte sont atteints d'une vasculopathie du greffon, avec un délai d'apparition de 8 ans. Le registre de l'ISHLT retrouve une diminution progressive de l'incidence des vasculopathies du greffon mais elle reste importante : 30% à cinq ans et plus de 50% après dix ans. Les données de notre cohorte semblent comparables. Certains auteurs s'inquiétaient du risque de développer un rejet chronique après un LPT, qui n'est pas confirmé par plusieurs études récentes (39,69).

D. Description des LPT

1.Histologie

Il y a une large prédominance de LPT monomorphiques dans notre cohorte. C'est ce qui est habituellement retrouvé dans les études de cohorte (25,34,70). La répartition des types histologiques est globalement comparable aux données de la littérature. Une tumeur EBV positive a été retrouvée pour 71,4 % des LPT. Ces chiffres sont comparables aux données de la littérature (Montpréville et al. : 53% de positif ; Maksten et al. : 74,6 %). Tous les patients de notre cohorte ayant un mismatch EBV ont développé un LPT EBV positif.

La grande majorité (70%) des cas de LPT, de notre cohorte, sont des lymphomes monomorphiques de type B diffus à grandes cellules (ou DLBCL). La majorité des DLBCL expriment le CD20 (88 %) et sont EBV positifs (76 %). Un très petit nombre d'immunohistochimies complètes ont pu être collectés, ce qui rend l'analyse difficile. Cependant, sur les données disponibles, l'expression bcl2 est retrouvée dans 55 % des cas de DLBCL, bcl6 dans 40 % des cas et cMyc dans 31 % des cas. Ces réarrangements sont connus pour être associés à un pronostic plus sombre. En population immunocompétente, ces réarrangements semblent moins fréquents (20 % pour bcl2, 30 % pour bcl6 et 10 % pour cMyc) (73). Ce qui peut expliquer que la survie des patients greffés, atteints de DLBCL est moins bonne que pour des patients immunocompétents. L'augmentation des réarrangements dans les LPT peut s'expliquer par la physiopathologie des LPT : limitation par l'immunosuppression de l'efficacité du système immunitaire dans la protection contre les mutations.

Parmi les LPT monomorphiques, on a également diagnostiqué des types rares : 3 cas de lymphomes plasmablastiques, 2 cas de lymphomes de Burkitt et un type T. Le lymphome monomorphique T est un LPT NK type nasal a été diagnostiqué. C'est un sous type très rare de LPT (non retrouvé dans la cohorte de Montpréville). Le LPT monomorphique T a été traité par chimiothérapie et Rituximab, (survie 166 jours). Le plasmablastique est un lymphome B agressif, avec des grandes cellules CD20 négatifs, connu pour être associé à l'EBV. Dans notre cohorte, 2 patients atteints de LPT stade IV ont eu une survie très courte (75 et 1 jour) et un patient a eu une survie prolongée de 12 mois mais il a été diagnostiqué au stade I.

Le lymphome de Burkitt est un lymphome malin à cellules B, connu pour être agressif. Il peut être endémique (associé à l'infection EBV), sporadique, associé à l'immunodépression (VIH, paludisme) ou post-transplantation (LPT). Le travail de Montpréville et al, retrouve une incidence de 3 % dans sa cohorte de greffe thoracique. Dans la cohorte de 20 patients décrite par Bobillo et al., les lymphomes de Burkitt sont de révélation tardive, ce qui correspond à ceux diagnostiqués dans notre cohorte (3 et 6 ans). Ce sont des lymphomes connus pour être agressifs mais cette étude retrouvait une survie de 137 mois alors que les patients de notre cohorte sont décédés très précocement (32 et 5 jours). La différence de survie avec la cohorte de Bobillo, peut s'expliquer par la différence de population (55 % de LPT dans le cadre de greffe rénale) (74).

Les taux de LPT polymorphiques diagnostiqués, dans les autres études varient entre 6 et 30 % (24,25,71). Les LPT polymorphiques sont surtout observés dans les populations pédiatriques, ce qui explique les différences d'incidence entre les études (22,71). Si on compare nos données à l'étude de Montpréville, qui concerne une population très proche (adulte, greffés pulmonaires et cardio-pulmonaires), les chiffres sont superposables. Dans notre étude la moitié des LPT polymorphiques sont associés à l'EBV. Dans les recommandations de la BTS, le marquage EBV des cellules B est recommandé pour le diagnostic des LPT polymorphiques (grade C). Il existe très peu de littérature sur le sujet mais l'étude de Dierickx retrouve 8 LPT polymorphiques avec absence d'expression d'EBV retrouvé dans 25 % des cas (2/8 cas). Les LPT polymorphiques ne sont donc pas systématiquement associés à l'EBV. Au vu des études de cohorte (21,72), l'association à EBV est retrouvée dans 75 à 90 % des LPT polymorphiques.

Il n'y a qu'un lymphome de Hodgkin retrouvé dans notre cohorte. C'est un LPT diagnostiqué d'emblée en stade IV, de localisation ganglionnaire et associé à l'EBV. Il a été diagnostiqué 4 ans après la greffe et a eu une survie prolongée de 6 ans, après un traitement par chimiothérapie et Rituximab. Les incidences de lymphome de Hodgkin dans les populations de greffés sont superposables (3 % selon Dierickx, 4,7 % selon Yoon) (25,71). Ce faible pourcentage tranche avec les données sur population générale (10 % des lymphomes) et en fait une caractéristique propre aux transplantés.

2.Localisation

Dans notre cohorte, les localisations sont principalement extra ganglionnaires (79 %), pulmonaires et digestives. Le greffon pulmonaire est atteint dans 63 % des cas. Il n'a pas été retrouvé de localisation cardiaque. L'atteinte du greffon est retrouvée dans la plupart des études et en fait une caractéristique propre des lymphomes après transplantation (71,75,76). Paranjothi retrouve ainsi, sur sa cohorte de greffés pulmonaires 47 % d'atteinte du greffon (77).

3.Délai post-greffe

Sur notre cohorte, il a été retrouvé 42 % LPT précoces, avec une médiane de diagnostic post-greffe à 4 mois ($\pm$ 3 mois) et 58 % de LPT tardifs, avec une médiane de diagnostic post-greffe à 8 ans ($\pm$ 5 ans). Dierickx retrouvait 29 % de LPT précoce . Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre cohorte débute en 1985 et que l'incidence des LPT tardifs augmente progressivement. Cela peut également expliquer la différence avec le délai médian au diagnostic (4 ans pour Dierickx) (21).

4.Concept du lymphome post-transplantation précoce et tardif

Le concept de LPT précoce et tardif a émergé d'une impression des cliniciens, confirmé ensuite par des études de cohorte. Schématiquement, un LPT précoce est lié à la primo-infection EBV et l'induction initiale tandis que le LPT tardif se développe comme conséquence d'une immunosuppression cumulée au fil des années. Dans notre étude, 77 % des LPT précoces diagnostiqués sont associés à l'EBV. Ces données sont comparables à l'étude suisse de Steiner qui montrait un taux de 86 % d'association à EBV pour les LPT précoces (24). De plus, il existe plus de patient ayant un mismatch dans notre population de greffés pulmonaires ayant développé un LPT, par rapport à la population de greffés cardiaques. La médiane de survenue du LPT en post-greffe coeur est très différente de celle en post-greffe pulmonaire (respectivement 6 ans versus 10 mois). Les greffés pulmonaires sont soumis à une plus forte immunosuppression en post-greffe que les greffés cardiaques. Ces données sont donc cohérentes avec le concept de LPT précoces et tardifs. Cependant, il n'est pas été retrouvé de différence de survie entre les deux groupes (70,77,78).

E. Modalités de traitement du lymphome post-transplantation

Le traitement des LPT n'est pas complètement codifié. Rétrospectivement, il est difficile de comprendre les critères de choix du traitement des patients de notre cohorte et de comparer l'efficacité des traitements. La grande majorité (83 %) des patients de notre cohorte ont reçu au moins une dose de Rituximab dans leur traitement.

1.Réduction de l'immunosuppression

Plus de la moitié des patients de notre cohorte ont eu une baisse de l'immunosuppression. Notre étude n'a recensé aucun patient n'ayant été traité que par une baisse de l'immunosuppression, mais le recueil rétrospectif de cette donnée peut avoir biaisé les résultats. De plus, nous n'avons pas recueilli les lésions précoces, qui sont connues pour y répondre. Les études rétrospectives rapportent un taux de rémission complète sans autre traitement que la baisse de l'immunosuppression de 20 à 80 % (25). Cependant dans la seule étude prospective, cette stratégie n'a pas permis d'obtenir de rémission complète (67). Dans notre étude, l'incidence de rejet chronique n'est pas supérieure aux registres de l'ISHLT. A condition de monitorer le rejet aigu au moment de la baisse des immunosuppresseurs, la stratégie paraît sûre mais ne semble pas permettre d'obtenir de rémission complète pour le traitement des LPT monomorphiques. L'ECIL ne conseille cette stratégie qu'en association avec les autres traitements (38).

2.Rituximab

Plusieurs études prospectives ont montré que le Rituximab (4 doses) peut permettre d'obtenir des rémissions en monothérapie mais les résultats sur la survie globale ne semblent pas suffisant (survie globale de 59 % pour Choquet) (79). Le travail de Gonzalez-Barca et al, a montré que des doses supplémentaires de Rituximab permettent de rattraper certaines progression (26 % des patients) (80). La médiane de survie des patients après LPT traités par Rituximab seul, dans notre cohorte, est superposable à celle de la cohorte générale 555 jours $\pm$ 2148, alors que la proportion de stade IV ne diffère pas. Le caractère rétrospectif, ne permet pas de conclure sur l'efficacité de ce traitement, mais ces résultats sont cohérents avec la littérature.

L'étude de Trappe et al, qui est la plus grande étude prospective, a mis en évidence l'intérêt d'une stratégie stratifiée sur la réponse à la première ligne par Rituximab, en limitant l'utilisation de la chimiothérapie aux patients qui ne répondaient pas au Rituximab et en consolidant la rémission obtenue par un second traitement par Rituximab pour les répondeurs (amélioration de la survie globale de 40 à 70 %) (81). L'ECIL recommande cette stratégie pour les LPT EBV positifs post-greffe de moelle. Dans notre cohorte 6 patients ont été traités selon cette stratégie avec une médiane de survie à 654 jours ($\pm$ 2350), mais la majorité des patients ont reçu d'emblée un régime de R-CHOP avec une médiane de survie à 536 jours ($\pm$ 2100), sans différence de survie observée. Cependant la population des patients et la période de greffe ne sont pas homogène et peu de patients ont été traités en séquentiel, il est donc difficile de conclure, sur ce point.

Il est à souligner que deux patients ayant reçu du Rituximab seul, sont décédés précocement (42 jours et à 96 jours) . Ces patients avaient une altération de l'état général et étaient atteints de LPT monomorphiques type DLBCL stade IV, CD20+. L'étude de Trappe excluait les patients avec un score ECOG >2 et n'évalue pas ce sous-groupe de patients. Il faut donc être attentif au pronostic des patients avant d'envisager un traitement par Rituximab seul en première ligne.

3.Chimiothérapie

A Nantes, 56 % des patients ont été traités par chimiothérapie dont 37 % par R-CHOP. Cette association est largement utilisée pour traiter les LPT. Cependant, quand la chimiothérapie est utilisée seule, les chiffres de survie sont faibles (60 % à 10 ans selon Maecker) (78).

L'étude prospective de Trusson et al, a montré que si on compare un groupe de patients atteints de LPT et un groupe de patients non immunodéprimés atteints d'un lymphome, la survie est comparable (après stratification sur l'âge, le score IPI et le type histologique) mais la cause de décès est significativement différente (82). Les patients greffés traités par chimiothérapie décèdent de complications infectieuses liés au traitement alors que les immunocompétants de progression. Par ailleurs, la mortalité après chimiothérapie pour LPT, a baissé depuis 1999 et certains auteurs attribuent cette baisse à l'instauration des traitements par Granulocyte Colony Stimulating Factor (ou GCSF) en prévention des neutropénies fébriles .

C'est également cohérent avec l'étude de Trappe qui présente des bons résultats en termes de survie, et dans laquelle la chimiothérapie est systématiquement associée à des GCSF.

4. Traitement préemptif

Le traitement pré-emptif n'est pas l'objet de notre étude, puisqu'il consiste à traiter des répliquations chroniques à EBV, en amont d'un diagnostic éventuel de LPT. L'ECIL recommande un traitement pré-emptif par rituximab, associé à une réduction de l'immunosuppression pour les patients à haut risque (mismatch) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le seuil au-delà duquel traité n'est pas tranché. En greffe d'organe solide, une seule étude prospective sur des greffés rénaux a étudié le traitement préemptif de répliqua-tion à EBV chez des patients à haut risque. Leurs résultats suggèrent une baisse d'incidence de LPT. Cependant, étant donné le faible nombre de patients et l'absence de groupe contrôle, il est difficile de proposer une telle stratégie de manière complètement sécurisée (83).

5. Voies d'avenir

Les patients de notre cohorte ont été traités de manière conventionnelle. Il existe des thérapies novatrices en cours d'évaluation : immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint dont le risque de rejet est en cours d'évaluation (84) , anticorps anti-C30 qui sont souvent exprimés dans le DLBCL (85) radio-immunothérapie (86).

F. Survie des patients greffés atteints par un lymphome post-transplantation

La médiane de survie après LPT est de 18 ($\pm$ 69) mois, pour l'ensemble des patients. Pour les patients greffés cardiaques elle est de 21 ($\pm$ 59) mois, pour les patients greffés pulmonaire de 12 ($\pm$ 56) mois et pour les greffés cardio-pulmonaires de 52 ($\pm$ 103) mois. Si l'on compare la médiane de survie observée dans notre étude et les chiffres dans des cohortes de greffés pulmonaires ou cardio-pulmonaires (70,87), la médiane de survie est superposable (10 ± 7 mois).

Dans des cohortes anciennes de greffés de moelle ou de rein, la survie médiane est également comparable (21,23,77). Certaines études récentes retrouvent une meilleure survie (autour de 6 ans, après diagnostic de LPT (25). Cependant, en regardant de près ces études thérapeutiques, il s'avère que la population diffère significativement. En effet, dans l'étude de Styczynski, il est retrouvé une survie prolongée mais l'étude a inclus des patients mineurs alors qu'ils mettent en évidence qu'un âge de plus de 30 ans est un facteur de risque de mortalité après LPT (38). De plus, il n'y a pas d'estimation de l'IPI ou du stade Ann arbor, ce qui ne permet pas de s'assurer de l'homogénéité pour la comparaison. La deuxième étude avec de très bons chiffres de survie n'a inclus que des lymphomes de Hodgkin, qui sont connus pour avoir une meilleure survie. Enfin, l'étude de Trappe, excluait les patients avec un score ECOG >2 (ECOG ou Eastern Cooperative Oncology Group), et donc les patients les plus graves sur le plan pronostique (81).

Il n'y a pas de différence de survie en fonction du délai post-greffe du développement des LPT, même après correction selon le stade Ann-Arbor. Ce qui nous indique que même si les LPT précoces et tardifs ont pas tout à fait les mêmes caractéristiques, le LPT est une maladie grave, qui grève le pronostic. D'ailleurs, la différence de survie observée entre les patients greffés cardiaques et pulmonaires, n'est plus observée après diagnostic de LPT. Ceci souligne la gravité des LPT : une fois diagnostiqués, la supériorité des greffes cardiaques en terme de survie est effacée. Il est retrouvé une différence de survie significative entre les stades IV et les autres stades groupés. Même si le score IPI n'a pas pu être réalisé rétrospectivement, la différence de survie en fonction du stade Ann arbor souligne la différence pronostique entre les différents LPT.

Si on résume, les facteurs de risque de mortalité après un LPT sont l'âge, la localisation du LPT, son histologie et le score IPI (61).

V. Conclusion

Les lymphomes post-transplantation (ou LPT) sont des complications graves qui grèvent le pronostic des patients en post-transplantation. Il est retrouvé une incidence globale de 4 % en greffe thoracique à Nantes. L'incidence baisse progressivement avec l'amélioration de la prise en charge et du suivi.

Les LPT sont un groupe de maladies hétérogènes, en terme de présentation, de survie et de traitement. La physiopathologie complexe du développement des LPT est probablement en cause. La compréhension de ces processus nous permettrait de développer des stratégies thérapeutiques de prises en charges adaptées. La gestion de l'immunosuppression en transplantation reste l'enjeu principal : équilibre entre risques de rejet et complications causées par l'immunosuppression comme les LPT. De même, la gestion de l'infection à EBV est un point d'achoppement central de la prise en charge : éviter les mismatch pré-greffe, surveillance par PCR, discuter le traitement préemptif. Le traitement actuel par chimiothérapie et Rituximab en séquentiel semble permettre une amélioration de la survie. Les voies de recherche sont nombreuses mais restreintes par le nombre de cas limités. Cependant, de nombreux centres de transplantation étayent des registres chaque jour, qui nous permettrons, peut être à l'avenir, d'augmenter nos chances d'élaboration de prises en charge efficaces et standardisées.



VII. Bibliographie

1. Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. [The history of kidney transplantation]. *Urologe A*. oct 2016;55(10):1353-9.
2. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*. 30 juill 1981;305(5):266-9.
3. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*. déc 2011;25(4):493-504.
4. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 30 déc 1967;41(48):1271-4.
5. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. *JAMA*. 21 déc 1963;186:1065-74.
6. Site des professionnels - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Site-des-professionnels>
7. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. oct 2018;37(10):1169-83.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
9. Vega E, Schroder J, Nicoara A. Postoperative management of heart transplantation patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. juin 2017;31(2):201-13.
10. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. déc 2007;26(12):1229-42.
11. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. nov 2005;24(11):1710-20.



12. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):537-47.
13. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. avr 2016;35(4):397-406.
14. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1 mai 2019;38(5):493-503.
15. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. juill 2010;29(7):717-27.
16. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 17 mars 1984;1(8377):583-7.
17. Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G, Arthur DC, Balfour HH, McClain K, et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg*. sept 1983;198(3):356-69.
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.



20. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines. *British Journal of Haematology*. 2010;149(5):675-92.
21. . Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leukemia & Lymphoma*. nov 2013;54(11):2433-40.
22. Opelz G, Döhler B. Lymphomas After Solid Organ Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(2):222-30.
23. Gao S-Z, Chaparro SV, Perlroth M, Montoya JG, Miller JL, DiMiceli S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. mai 2003;22(5):505-14.
24. Steiner R, Kridel R, Giostra E, McKee T, Achermann R, Mueller N, et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2018;148.
25. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. Longo DL, éditeur. *New England Journal of Medicine*. 8 févr 2018;378(6):549-62.
26. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom R a. F, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant*. mai 2006;6(5 Pt 1):1017-24.
27. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, Alloway RR, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant*. avr 2005;5(4 Pt 1):775-80.
28. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 27 juill 2005;80(2):193-7.
29. Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnech P, Blume ED, Addonizio L, et al. Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet*. 21 janv 2006;367(9506):233-9.

30. Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Advances in Hematology*. 2012;2012:1-11.
31. .Dharnidharka VR. Comprehensive review of post–organ transplant hematologic cancers [Internet]. *American Journal of Transplantation*. 2018 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.14603>
32. Martinez OM, de Grujl FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. nov 2008;8(11):2205-11.
33. 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: EBV Status in PTLD. *American Journal of Transplantation*. oct 2015;15(10):2665-73.
34. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J, d'Amore F, Møller MB, Strandhave C, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transplant International*. 2016;29(4):483-93.
35. Ready E, Chernushkin K, Partovi N, Hussaini T, Luo C, Johnston O, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adults Receiving Kidney Transplantation in British Columbia: A Retrospective Cohort Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:2054358118760831.
36. van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, McCredie MRE, Stewart JH, McDonald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood*. 16 juill 2009;114(3):630-7.
37. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant*. avr 1995;14(2):214-21.
38. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. juill 2016;101(7):803-11.



39. Bakker NA, Verschuuren EAM, Erasmus ME, Hepkema BG, Veeger NJGM, Kallenberg CGM, et al. Epstein-Barr virus-DNA load monitoring late after lung transplantation: a surrogate marker of the degree of immunosuppression and a safe guide to reduce immunosuppression. *Transplantation*. 27 févr 2007;83(4):433-8.
40. Bakker NA, Verschuuren EA, Veeger NJ, van der Bij W, van Imhoff GW, Kallenberg CG, et al. Quantification of Epstein-Barr virus-DNA load in lung transplant recipients: a comparison of plasma versus whole blood. *J Heart Lung Transplant*. janv 2008;27(1):7-10.
41. Holmes MV, Caplin B, Atkinson C, Smith C, Harber M, Sweny P, et al. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus DNA in adult renal transplant recipients during the early posttransplant period: role of mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 27 mars 2009;87(6):852-6.
42. Silva JT, López-Medrano F, Alonso-Moralejo R, Fernández-Ruiz M, de Pablo-Gafas A, Pérez-González V, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNAemia after lung transplantation and its potential relationship with the development of post-transplant complications. *Transpl Infect Dis*. juin 2016;18(3):431-41.
43. Funk GA, Gosert R, Hirsch HH. Viral dynamics in transplant patients: implications for disease. *The Lancet Infectious Diseases*. juill 2007;7(7):460-72.
44. Mañez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. déc 1997;176(6):1462-7.
45. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *The Lancet*. 18 déc 1993;342(8886):1514-6.
46. Libertiny G, Watson CJ, Gray DW, Welsh KI, Morris PJ. Rising incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant recipients. *Br J Surg*. oct 2001;88(10):1330-4.
47. Dayton JD, Richmond ME, Weintraub RG, Shipp AT, Orjuela M, Addonizio LJ. Role of immunosuppression regimen in post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. avr 2011;30(4):420-5.



48. Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, Rayburn BK, Wagoner L, Oren R, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant.* avr 2005;24(4):392-400.
49. Schnetzler B, Leger P, Völp A, Dorent R, Pavie A, Gandjbakhch I. A prospective-randomized controlled study on the efficacy and tolerance of two antilymphocytic globulins in the prevention of rejection in first-heart transplant recipients. *Transplant International.* 2002;15(6):317-25.
50. Penninga L, Møller CH, Penninga EI, Iversen M, Gluud C, Steinbrüchel DA. Antibody induction therapy for lung transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008927.pub2/full>
51. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Arizón JM, Almenar L, Delgado JF, Palomo J, et al. Influence of induction therapy, immunosuppressive regimen and anti-viral prophylaxis on development of lymphomas after heart transplantation: data from the Spanish Post-Heart Transplant Tumour Registry. *J Heart Lung Transplant.* nov 2007;26(11):1105-9.
52. Gajarski RJ, Blume ED, Urschel S, Schechtman K, Zheng J, West LJ, et al. Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy. *J Heart Lung Transplant.* mars 2011;30(3):299-308.
53. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 27 déc 2001;72(12):1915-9.
54. Ansari D, Lund LH, Stehlik J, Andersson B, Höglund P, Edwards L, et al. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J Heart Lung Transplant.* oct 2015;34(10):1283-91.
55. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med.* 2 mars 2000;342(9):613-9.



56. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM, et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation*. 27 févr 1995;59(4):524-9.
57. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant*. juin 2006;6(6):1387-97.
58. Speich R, Schneider S, Hofer M, Irani S, Vogt P, Weder W, et al. Mycophenolate mofetil reduces alveolar inflammation, acute rejection and graft loss due to bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther*. oct 2010;23(5):445-9.
59. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Alwarshetty MM, Ramirez MR, Prendergast TW, et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (the TICTAC trial). *J Heart Lung Transplant*. oct 2007;26(10):992-7.
60. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. déc 2005;5(12):2954-60.
61. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 15 nov 2005;80(9):1233-43.
62. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martinez OM. Rapamycin Inhibits the Interleukin 10 Signal Transduction Pathway and the Growth of Epstein Barr Virus B-cell Lymphomas. *Cancer Res*. 1 août 2003;63(15):4472-80.
63. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434506>
64. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, Inwards DJ, Fonseca R, Kurtin P, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 août 2005;23(23):5347-56.



65. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. DISSOCIATION OF T-CELL DEPLETION AND POST TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE IN KIDNEY RECIPIENTS TREATED WITH ALEMTUZUMAB. *Am J Transplant*. nov 2007;7(11):2619-25.
66. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022171>. 2009 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022171?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
67. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased Incidence of Lymphoproliferative Disorder after Immunosuppression with the Monoclonal Antibody OKT3 in Cardiac-Transplant Recipients [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199012203232502>. 2010 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199012203232502?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
68. Sithamparanathan S, Thirugnanasothy L, Clark S, Dark JH, Fisher AJ, Gould KF, et al. Observational study of lung transplant recipients surviving 20 years. *Respir Med*. 2016;117:103-8.
69. Kanzelmeyer NK, Maecker-Kolhoff B, Zierhut H, Lerch C, Verboom M, Haffner D, et al. Graft outcomes following diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric kidney recipients: a retrospective study. *Transplant International*. 2018;31(4):367-76.
70. Thomas de Montpréville V, Le Pavéc J, Le Roy Ladurie F, Crutu A, Mussot S, Fabre D, et al. Lymphoproliferative Disorders after Lung Transplantation: Clinicopathological Characterization of 16 Cases with Identification of Very-Late-Onset Forms. *Respiration*. 2015;90(6):451-9.
71. Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, Lee J-W, Min W-S, Chung BH, et al. Comparative analysis of post-transplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation versus hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant International*. juill 2014;27(7):721-32.
72. Lowery EM, Adams W, Grim SA, Clark NM, Edwards L, Layden JE. Increased risk of PTLD in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 26 avr 2017;

73. Netgen. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012 [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-351/Prise-en-charge-du-lymphome-B-diffus-a-grandes-cellules-en-2012>
74. Bobillo S, Abrisqueta P, Sánchez-González B, Giné E, Romero S, Alcoceba M, et al. Posttransplant monomorphic Burkitt's lymphoma: clinical characteristics and outcome of a multicenter series. *Ann Hematol.* déc 2018;97(12):2417-24.
75. Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Wong G. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 mai 2018;33(5):881-9.
76. Monomorphic Post-transplant Lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Clinicopathological Characteristics, Treatments and Prognostic Factors [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640550/>
77. Paranjothi S, Yusen RD, Kraus MD, Lynch JP, Patterson GA, Trulock EP. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 oct 2001;20(10):1054-63.
78. Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, et al. CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in post-transplantation lymphoproliferative disorders in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol.* 1 nov 2007;25(31):4902-8.
79. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol.* août 2007;86(8):599-607.
80. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* nov 2007;92(11):1489-94.



81. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *JCO*. 19 déc 2016;35(5):536-43.
82. Trusson R, Serre JE, Szwarc I, Brunot V, Garrigue V, Delmas S, et al. Treatment Response and Outcomes in Post-transplantation Lymphoproliferative Disease vs Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Transplant Proc*. août 2016;48(6):1927-33.
83. ...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.
84. Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved Renal-Allograft Function and the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab. *N Engl J Med*. 12 2017;376(2):191-2.
85. Vase MØ, Maksten EF, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, Andersen C, Møller MB, et al. Occurrence and prognostic relevance of CD30 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. juin 2015;56(6):1677-85.
86. Radioimmunotherapy (90Y-Ibritumomab Tiuxetan) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorders After Prior Exposure to Rituximab - Rossignol - 2015 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.13244>
87. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, Blaes AH, Dunitz JM, Hertz ME, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clin Transplant*. oct 2011;25(5):705-13.

VIII. Annexes

L'auteur n'a pas transmis de conflit d'intérêt.

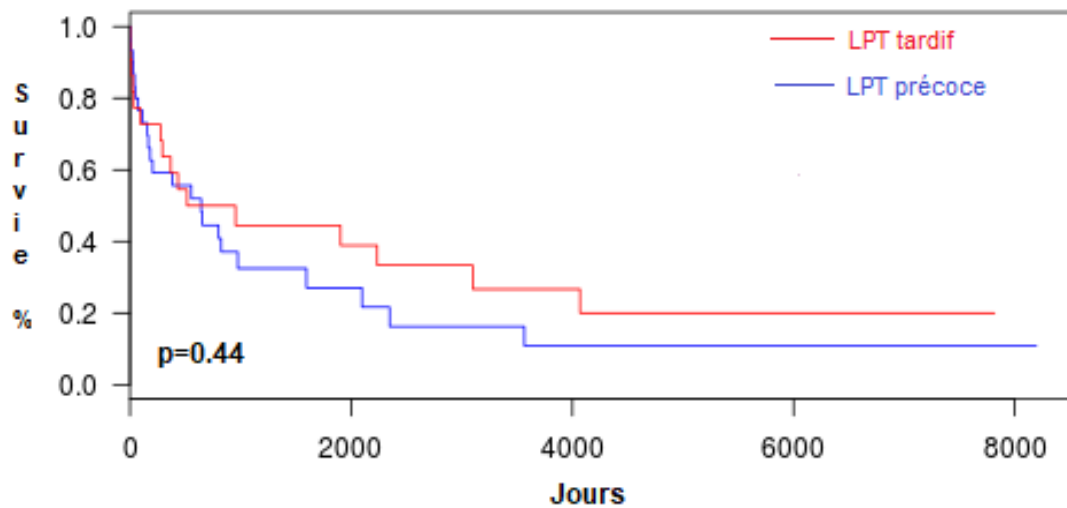


Figure 24 : Comparaison des courbes de survie en fonction du délai post-greffe du lymphome post-transplantation (ou LPT)

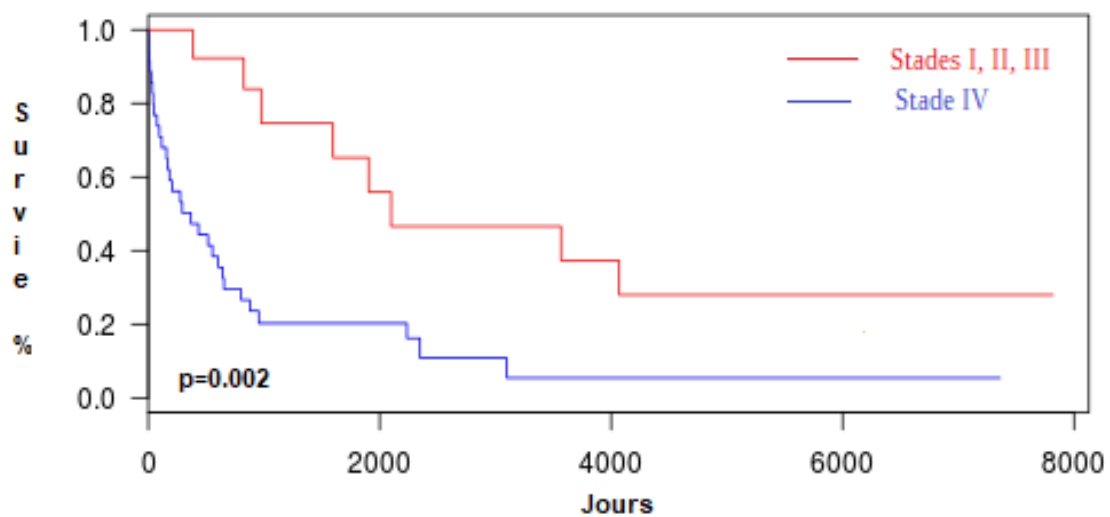


Figure 25 : Comparaison des courbes de survie selon le stade Ann Arbor du lymphome

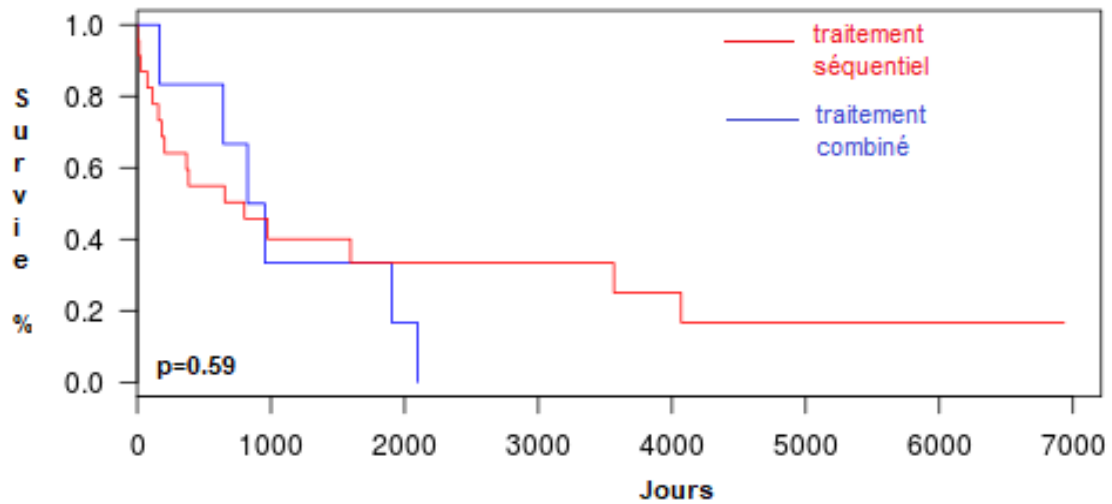


Figure 26 : Comparaison des courbes de survie entre traitement par Rituximab combiné et séquentiel

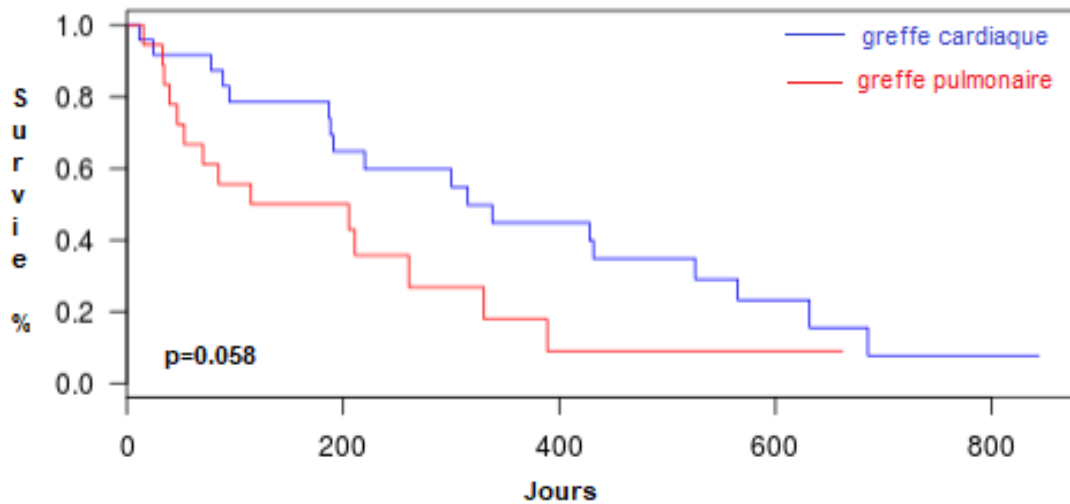


Figure 27 : Comparaison des courbes de survie en greffe coeur et poumon après un LPT

LPT traités par radiothérapie, chimiothérapie et Rituximab							
ID	Type	Stade	Statut EBV	Localisation	Survenue	Survie après diagnostic	Cause du décès
14	DLBCL	II	négatif	ORL	Tardif	6 ans	Autre
29	DLBCL	II	négatif	ORL	Tardif	10 ans	Vasculopathie du greffon
33	DLBCL	IV	positif	Pulmonaire	Précoce	Vivant (3 ans)	-
34	DLBCL	IV	positif	Digestive	Tardif	Vivant (3 ans)	-

Tableau 16 : Description des patients traités par radiothérapie, chimiothérapie et Rituximab

Chirurgie et Rituximab en adjuvant					
ID	Type	Localisation	Stade	Survenue	Survie après diagnostic
5	Plasmablastique	Digestive	IE	Précoce	11 ans
12	DLBCL	Ganglionnaire	I	Précoce	19 ans
43	DLBCL	Pulmonaire	IIE	Précoce	1 an
Chirurgie, Rituximab et chimiothérapie					
4	DLBCL	Digestive	II	Tardif	3 ans
13	DLBCL	Ganglionnaire	II	Précoce	5 ans
49	Lymphome B	Ganglionnaire	-	Tardif	15 mois

Tableau 17 : Description des patients traités par chirurgie, avec traitement adjuvant

Chirurgie et baisse de l'immunosuppression						
ID	Type	Localisation	Stade	Chirurgie	Survenue	Survie après diagnostic
10	DLBCL CD20+ EBV+	Pulmonaire	IV	Lobectomie	Précoce	8 ans
20	Polymorphique EBV+	Pulmonaire	IV	Lobectomie	Tardif	22 ans vivant

Tableau 18 : Description des patients traités par chirurgie et baisse de l'immunosuppression



RÉSUMÉ

Contexte : L'activité de greffe thoracique au CHU de Nantes a débuté en 1985 par des transplantations cardiaques. Le Lymphome post-transplantation (ou LPT) est une pathologie maligne et non rare.

Objectif : Mesurer l'incidence des LPT dans la cohorte de greffes thoraciques (greffe coeur, poumon et coeur-poumon), au CHU de Nantes, depuis le début de l'activité en 1985.

Matériel et méthode : Étude de cohorte rétrospective. Extraction du logiciel d'histologie et utilisation des codages DIM, pour obtenir la liste des patients atteints de LPT. Exclusion des lésions précoces et des patients pédiatriques.

Résultats : 52 cas ont été relevés, soit une incidence globale de 4 %. Les patients sont âgés de 18 à 81 ans, avec un mismatch EBV pré-greffe dans 40 % des cas. Il est retrouvé 22 LPT précoces (42 %) avec une médiane de diagnostic à 4 mois et 30 LPT tardifs (58 %), avec une médiane de diagnostic à 8 ans. Les LPT, diagnostiqués étaient à 85 % des monomorphiques, de type B, de stade IV, avec une tumeur positive à EBV dans 71,4 % des cas. Une atteinte du greffon pulmonaire a été mise en évidence dans 63 % des cas. Les localisations sont principalement extra ganglionnaires (79%). Plus de la moitié des patients sont décédés de la progression du lymphome et/ou de complications causées par le traitement. La médiane de survie après LPT est de 21 ($\pm$ 59) mois pour les greffés cardiaques, de 12 ($\pm$ 56) mois pour les greffés pulmonaires et de 52 ($\pm$ 103 mois) pour les greffés coeur-poumon. Il n'y a pas de différence significative de survie entre les greffés coeur et poumon après un LPT. Il n'y a pas de différence de survie en fonction du délai post-greffe du diagnostic du LPT.

Conclusion: Le LPT est une complication qui grève le pronostic des patients en post-transplantation. L'incidence baisse progressivement avec l'amélioration de la prise en charge et du suivi. La gestion de l'infection à EBV reste un point central de la prise en charge : éviter les mismatch pré-greffe, surveillance des PCR, discussion d'un traitement préemptif.

MOTS-CLÉS

Epstein-Barr Virus, Lymphomes post-transplantation, Transplantation thoracique, Immunosuppression