

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997



THESE N° 155/1

SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF
APRES TRANSPLANTATION RENALE
A PROPOS DE 10 CAS



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 17 Octobre 1997

par

Natacha PONTOIZEAU MOTELUNE

née le 3 Juin 1969 à La Roche sur Yon

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT
Monsieur le Professeur ALDIGIER
Madame le Professeur BORDESSOULE
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Monsieur le Docteur LE MEUR

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N°

55

SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF
APRES TRANSPLANTATION RENALE
A PROPOS DE 10 CAS



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 17 Octobre 1997

par

Natacha PONTOIZEAU POTELUNE

née le 3 Juin 1968 à La Roche sur Yon

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT
Monsieur le Professeur ALDIGIER
Madame le Professeur BORDESSOULE
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Monsieur le Docteur LE MEUR

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

.../...

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE 2
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Alain,

pour le bonheur de t'avoir rencontré,

pour la vie devant nous.

A mes parents,

pour leur soutien,

et leur amour.

A mes soeurs Karine et Anouk,

Que rien ne nous éloigne.

A mes grand-mères, Alice et Raymonde,

A Eugène et Maurice,

A toute ma famille,

avec ma profonde affection.

A mes amis,

pour toujours.

A KARUKERA,

L'île aux belles eaux.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Professeur des universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service.

Vos connaissances et vos qualités humaines
ont été pour nous un modèle.

Pour votre gentillesse et
pour nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de ce jury,

Soyez en remercié.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Le Meur

Chef de clinique

**Tu as été l'initiateur de cet ouvrage.
Merci des connaissances que tu m'as apportées,
J'essayerai de les appliquer dans mon travail
avec la même rigueur que celle dont
tu fais preuve.**

A nos juges,

Madame le Professeur BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie
et Transfusion
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous prions de trouver ici
l'expression de notre gratitude
et de notre respect.

Monsieur le Professeur ALDIGIER

Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons apprécié votre enseignement
et votre disponibilité
tout au long de notre internat.

Nous vous en sommes reconnaissant.

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie
Pathologique
Praticien Hospitalier.

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Recevez tous nos remerciements.

A monsieur le Docteur Peyronnet
Praticien Hospitalier

**Votre expérience clinique et votre suivi méticuleux
des patients ont été riches d'enseignement.**

PLAN

CHAPITRE I : INTRODUCTION.....

**CHAPITRE II : SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF APRES
TRANSPLANTATION RENALE. A propos de 10 cas.**

I. Patients et Méthodes

II. Résultats

CHAPITRE III : REVUE DE BIBLIOGRAPHIE.....

I. Immunosuppression

II. Type de cancers, fréquence de survenue chez
les transplantés

III. SLP chez le transplanté :
caractères généraux

IV. SLP Localisé au greffon rénal

V. Syndrome lymphoprolifératif : Incidence de
survenue, influence des traitements
immunosuppresseurs

VI. Stimulation antigénique chronique du greffon

VII. Virus d'Epstein-Barr et syndrome
lymphoprolifératif

VIII. SLP : Anatomopathologie

IX. Traitements des SLP

X. Lymphomes des tissus lymphoïdes annexés aux
muqueuses : MALT

CHAPITRE IV : DISCUSSION.....

CHAPITRE V : CONCLUSION.....

BIBLIOGRAPHIE.....

TABLE DES MATIERES.....

CHAPITRE I

Introduction

La transplantation d'organe nécessite la mise en place de traitements immunosuppresseurs, afin d'éviter une réaction de rejet. La réaction de rejet d'allogreffe est une réaction principalement véhiculée par les lymphocytes T, qui en l'absence de traitement aboutit à la destruction du greffon. Les lymphocytes T reconnaissent spécifiquement les allo-antigènes. Le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T reconnaît les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du greffon sur les cellules présentatrices de l'antigène(47). La reconnaissance des allo-antigènes conduit à l'activation du lymphocyte T, grâce au complexe CD3 associé au récepteur T et à la sécrétion de nombreuses cytokines dont l'interleukine (IL)2. Ces cytokines et en particulier l'IL2 vont entraîner la prolifération des cellules impliquées dans le rejet comme les lymphocytes CD4, CD8, B, et les cellules natural killer (NK), ayant pour but la destruction de l'allogreffe. Les traitements immunosuppresseurs vont intervenir à différentes étapes afin d'éviter ces événements.

L'utilisation des traitements immunosuppresseurs commence en 1960 avec la découverte de l'action immunosuppressive de la 6-mercaptopurine puis secondairement de son dérivé imidazolés l'azathioprine (AZA). A partir de sa découverte, l'irradiation comme moyen immunosuppresseur va être abandonné au profit de l'association AZA et corticoides. Les protocoles immunosuppresseurs s'enrichissent

ultérieurement de l'utilisation de sérum antilymphocytaires polyclonaux (SAL) et monoclonaux anti-CD3 : OKT3. En 1970 c'est la découverte de la ciclosporine et notamment d'un de ses métabolites, la ciclosporine A (CsA). La CsA agit sélectivement sur les lymphocytes T auxiliaires et son action immunosuppressive tant au plan cellulaire que sur la production d'anticorps est démontrée.

Actuellement l'immunosuppression réalisée en transplantation rénale fait appel à ces thérapeutiques : SAL, corticoïdes, AZA, CsA. Schématiquement elle se divise en deux parties : l'immunosuppression dite d'induction et l'immunosuppression dite d'entretien. En effet le risque de rejet est majeur lors des premières semaines au delà desquelles s'installe un état de tolérance du greffon permettant un allègement du traitement immunosuppresseur. L'immunosuppression d'induction est celle réalisée immédiatement après la transplantation. Son but est d'entraîner une immunodépression sévère, le plus souvent par déplétion lymphocytaire. Dans de nombreuses équipes de transplantation en Europe elle fait appel au SAL, aux corticoïdes et à l'AZA. La CsA est introduite à l'arrêt du SAL et maintenue en association avec l'AZA et les corticoïdes réalisant l'immunosuppression d'entretien. Ce traitement d'entretien se modifie au cours du temps, principalement pour éviter les complications d'une immunodépression trop importante au long cours, en particulier les néoplasies.

Les néoplasies sont plus fréquentes chez les transplantés d'organe par rapport à la population générale. Cette différence tient essentiellement à l'immunosuppression, responsable d'un défaut de la surveillance immunitaire. Après les cancers non mélanomateux de peau et les carcinomes du col utérin, les SLP représentent le groupe le plus important de tumeurs survenant chez le transplanté d'organe.

Depuis l'apparition des drogues immunosuppressives puissantes comme la ciclosporine, les sérums antilymphocytaires, l'OKT3, il est noté une augmentation d'incidence de ces syndromes lymphoprolifératifs.

Leur présentation clinique est variée du syndrome mononucléosique à la prolifération tumorale diffuse, avec une prédilection pour le système nerveux central, le tractus digestif et à moindre degré l'organe transplanté. Un SLP est une prolifération de cellules lymphoïdes affectant les lignées B ou T.

Entre Décembre 1984 et Septembre 1996, 217 transplantations rénales ont été réalisées à Limoges. Dix patients ont développé un SLP, ce qui représente une incidence bien supérieure aux autres centres.

Le traitement de ces syndromes lymphoprolifératifs est difficile et leur pronostic sévère avec une lourde mortalité (supérieure à 50% dans de nombreuses séries).

Le but de ce travail est de présenter ces SLP, leur présentation clinique, leur traitement, le devenir des patients ainsi que celle du greffon. Essayer de

comprendre pourquoi ces SLP sont survenus et pourquoi l'incidence est-elle supérieure à celle des autres centres ?

CHAPITRE II

**Syndrome lymphoprolifératif
après transplantation rénale
A propos de 10 cas**

I. PATIENTS ET METHODES

1. Patients

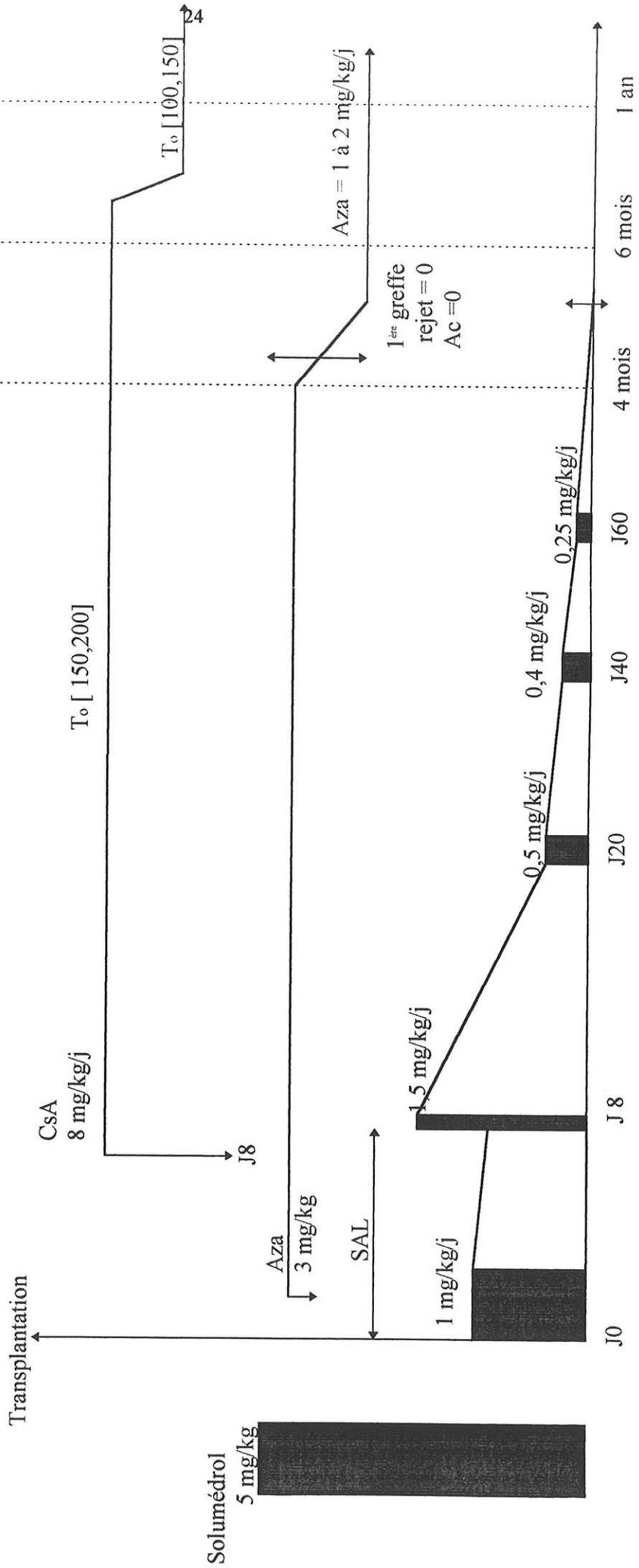
Entre décembre 1984 et septembre 1996 , 217 transplantations rénales ont été réalisées à Limoges. Il s'agit de 114 hommes et 103 femmes, d'âge moyen 43 ans (avec des extrêmes de 12 à 68 ans). La majorité des patients a bénéficié d'une quadruple immunothérapie séquentielle, dont le schéma s'est modifié au cours du temps.

De 1984 à 1987 l'immunosuppression consistait en l'association de SAL 12 à 14 jours, corticoïdes et imurel, avec introduction de la ciclosporine(CsA) à 3 mois. A partir de 1987, la CsA a été introduite à l'arrêt du SAL après une période de chevauchement de 2 à 3 jours.

1.1 Traitement immunosuppresseur d'induction

Le schéma thérapeutique est résumé au niveau de la figure n° 1.

Figure n° 1 : Schéma de l'immunosuppression d'induction



1.1.1 Sérum antilymphocytaire

Il est débuté le jour de la transplantation, sa posologie est adaptée en fonction du taux de lymphocytes circulants, mesurés par les CD3. Le taux de CD3 souhaité doit être inférieur à 50/mm³, voire 20/mm³..

La durée du traitement par SAL était initialement de 10 à 14 jours, en essayant actuellement de diminuer cette période de 6 à 8 jours.

1.1.2 Les corticoïdes

Ils sont débutés avant la transplantation, par voie intraveineuse. Leur posologie s'est modifiée, initialement à 1mg/kg en préopératoire, elle est actuellement à 5 mg/kg. Ils sont ensuite maintenus à 1mg/kg/j, per os dès la reprise du transit, avec une décroissance en fonction du temps. Toutefois à l'arrêt du SAL leur posologie est augmentée à 1,5 mg/kg, puis celle-ci est progressivement diminuée afin d'obtenir le schéma suivant :

- 0,5 mg/kg/j à J20
- 0,4 mg/kg/j à J40
- 0,25 mg/kg/j à J60

1.1.3 L'azathioprine

Elle est débutée dès la reprise du transit à 3 mg/kg/j, sans dépasser la dose de 175 mg/j. Elle est métabolisée par le foie et ne nécessite donc pas d'adaptation thérapeutique en cas d'insuffisance rénale

1.1.4 La ciclosporine

Elle est introduite, lorsque la créatininémie est inférieure à $150\mu\text{mol/l}$, à la posologie de 8 mg/kg/j per os. Les adaptations thérapeutiques sont fonctions du taux résiduel de CsA, afin d'obtenir des valeurs entre 150 et 200 ng/ml les six premiers mois, puis 100 à 150 ng/ml après 6 mois.

Actuellement ces dosages sont réalisés par radioimmunoassay (RIA) monoclonal, après avoir été réalisés par HPLC (high-performance liquid chromatography) sur sang total. Le dosage par HPLC a l'avantage de différencier le composant mère de ses métabolites qui ont très peu ou pas d'effet immunosuppresseur (45)(68). La méthode par RIA nécessite moins de temps, elle est moins coûteuse. Toutefois celui-ci surestime les valeurs sur sang total par rapport au HPLC, de l'ordre de 5 à 20% (13)(72).

1.2 Traitement immunosuppresseur d'entretien

Patient, 1^{ère} greffe, sans anticorps

Si aucun rejet n'a été fait dans les 3 à 4 mois de transplantation, les corticoïdes et l'azathioprine sont diminués progressivement pour un arrêt entre la 4^{ème} et le 6^{ème} mois.

Dans le cas contraire, les corticoides sont arrêtés progressivement entre 4 et 6 mois avec un maintient CsA + azathioprine (1 à 2 mg/kg /j en fonction de la tolérance hématologique) et parfois solupred.

deuxième transplantation

Il est maintenu une double ou triple immunosuppression et la posologie de CsA est la même qu'en monothérapie.

1.3 Traitement des rejets aigus cellulaires

1.3.1 Définition

Les épisodes de rejet ont été confirmés par biopsie du greffon. Un rejet(23)

se définit cliniquement par les signes suivants : douleur à la palpation de celui-ci, augmentation du volume du greffon, élévation de la créatininémie, diminution de la diurèse voire anurie, apparition d'une protéinurie, hypertension artérielle. Il est confirmé par histologie. Les lésions de rejet frappent tous les éléments du parenchyme rénal : interstitium, tubes, vaisseaux, glomérules.

On distingue classiquement plusieurs formes anatomocliniques de rejet : hyperaigu, aigu et chronique. Ce dernier cas ne sera pas développé ici.

Le rejet hyperaigu vasculaire survient dans les heures qui suivent la transplantation, marqué par un arrêt brutal et définitif de la fonction rénal. Les

lésions histologiques sont principalement vasculaires et touchent toutes les structures : artères, artérioles, glomérules, capillaires péri-tubulaires. Elles se caractérisent par des thromboses et des nécroses fibrinoïdes des vaisseaux, avec en aval des foyers de nécrose ischémiques. Cette forme de rejet est extrêmement rare et se termine la plupart du temps en transplantectomie. Elle est due à la préexistence d'anticorps dirigés contre les groupes tissulaires du donneur.

Le rejet aigu cellulaire est la forme qui nous intéresse essentiellement. L'étude histologique montre des lésions qui intéressent essentiellement l'interstitium et les tubes. Il existe un oedème interstitiel plus ou moins diffus, infiltré par des cellules mononucléées. Cet infiltrat cellulaire interstitiel diffus est caractéristique de la crise de rejet, composé surtout de lymphocytes T et de macrophages.

1.3.2 Protocole thérapeutique

En première intention les rejets aigus cellulaires sont traités par des corticoïdes intraveineux selon le protocole :

- J1 : 8 mg/kg
- J2 : 5 mg/kg
- J3 : 4 mg/kg
- J4 : 3 mg/kg
- J5 : 2 mg/kg et reprise à J6 des corticoïdes per os à 1 mg/kg/j .

Si le rejet survient à une période très précoce, alors que le patient est encore sous SAL, celui ci est changé.

En cas de rejet corticorésistant, caractérisé par une dégradation ou une stagnation de la fonction rénale, le patient est remis sous SAL, en utilisant le type de SAL qui n'a pas été employé en prophylaxie. Si cette situation n'est pas possible, on utilise alors l'OKT3. Dans notre série aucun patient n'a reçu d'OKT3.

Le suivi des patients après transplantation rénale a consisté en des consultations tri-hebdomadaires les quarante cinq premiers jours, puis progressivement espacées, pour devenir mensuelles à un an. Lors de ces consultations il a été réalisé un examen clinique, un bilan sanguin rénal, un contrôle du taux résiduel sérique de CsA et une recherche de protéinurie. La moindre perturbation clinique ou biologie a motivé l'hospitalisation pour explorations complémentaires.

2. Méthodes

2.1 Définition d'un syndrome lymphoprolifératif

Le diagnostic d'un syndrome lymphoprolifératif est donné par l'étude histopathologique d'une adénopathie ou d'une masse tumorale. L'histologie de ce SLP montre une prolifération de cellules lymphoïdes affectant les cellules lymphocytaires B ou T.

Dans le cas de la transplantation, un SLP peut être induit par différents facteurs dont l'infection par le virus EBV, responsable d'une prolifération initiale de cellules B, les drogues immunosuppressives qui, en supprimant la surveillance immunitaire, bloque le contrôle de cette prolifération.

D'un point de vue histopathologique, une prolifération lymphoïde est définie par son phénotype, son polymorphisme ou son monomorphisme, sa clonalité, la possibilité d'une monotypie.

- Phénotype

Il peut être de type B ou de type T, en fonction de la lignée lymphocytaire responsable de la prolifération. Il est apprécié par l'étude des marqueurs de membrane spécifique de chaque lignée.

- Polymorphisme. Monomorphisme

Une prolifération lymphoïde est dite polymorphe lorsqu'elle contient des cellules à des stades différents de maturation, sans prédominance d'une population cellulaire. Ainsi, dans la cas d'un SLP de type B, une

population polymorphe est composée par exemple de lymphocytes, de plasmocytes, de centroblastes, d'immunoblastes.

Une prolifération lymphoïde est dite monomorphe lorsqu'elle est constituée de la prolifération d'un seul type de cellules.

- Clonalité

Dans la lignée B, il existe à la surface des cellules des immunoglobulines A, M et G. Lorsque la cellule est stimulée, elle se transforme en immunoblaste, qui donne naissance au plasmocyte. Cette cellule secrète et excrète des immunoglobulines. A l'état normal, toutes les classes d'immunoglobuline sont exprimées à la surface des cellules B : la prolifération est dite polyclonale. Dans le cas contraire, lorsqu'un seul clone est exprimé, elle est monoclonale.

- Monotypie (27)

La mise en évidence d'une restriction des chaînes légères d'immunoglobulines, affirmée lorsqu'il existe une prédominance d'au moins 90% d'une des chaînes sur l'autre, définit une monotypie. Une monotypie est considérée comme un marqueur immunologique de clonalité.

2.2 Anatomopathologie

Toutes les pièces biopsiques ont été revues par le même examinateur. Sur chaque biopsie, il a été réalisé des colorations standards, une étude

immunohistochimie en paraffine (méthode immunopéroxydasique indirecte (15)(16) et en congélation (méthode APAAP (14))).

Les anticorps utilisés en congélation reconnaissent les marqueurs B (CD19, CD20, CD21, CD22), les marqueurs T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) ou sont dirigés contre les chaînes lourdes (A, G, M) et légères (Kappa, Lambda) des immunoglobulines.

Les Ac utilisés en paraffine sont exprimés dans le tableau suivant :

spécificité	Ac en paraffine	labo
B	anti LCA	Dako
B	L 26	Dako
B	DBB 42	Immunotech
T	UCHL1	Dako
anti CD 30	BerHL	Dako

L'étude par hybridation moléculaire *in situ* a utilisé des sondes froides oligonucléotidiques reconnaissant des fragments de chaînes légère Kappa et Lambda. Ces sondes sont couplées à la biotine, l'hybridation est révélée par une réaction enzymatique utilisant les phosphatase alcaline.

Une étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines (technique PCR Page), a été réalisée chez deux patients (laboratoire Dr P Gaulard, Hôpital H Mondor).

La mise en évidence de l'ADN viral EBV dans la population lymphocytaire a été réalisée par immunohistochimie sur coupes en paraffine et utilisation d'anticorps anti LMP (22) et/ou par hybridation *in situ* sur coupes en paraffine avec la sonde

oligonucléotidique EBER permettant la reconnaissance des ARN messagers du virus d'Epstein-Barr (20).

2.3 Sérologie EBV

Une étude rétrospective sérologique, depuis la transplantation, a été réalisée chez tous les patients ayant présenté un syndrome lymphoprolifératif (3 sérums par an).

Les anticorps anti-EBV ont été déterminés par méthode ELISA indirecte: Biotest Anti-EBV. Il s'agit d'une méthode immuno-enzymatique permettant la recherche des anticorps suivants : IgM EA, IgG EA et IgG EBNA.

Avec cette méthode le taux d'anticorps anti IgM est apprécié par densité optique, avec une valeur considérée positive au dessus de 0,5. Les anticorps anti IgG sont appréciés par le rapport densité optique/seuil.

Des IgG EBNA positifs signent d'une infection ancienne. Pour parler de réactivation, un patient doit présenter le profil suivant : IgG EBNA positif, IgM EA supérieur à 0,5 et IgG EA supérieur à 1.

Il a par ailleurs été effectué une sérologie en immunofluorescence (IF) afin de rechercher les IgG VCA et les IgG EA de manière quantitative (IF fait office de référence). Les résultats permettent de mieux apprécier une réactivation virale par rapport aux tests Elisa. On parle de réactivation lorsque les taux sont augmentés

avec des valeurs suivantes : VCA supérieur à 1280 et EA supérieur à 40. Un taux résiduel de VCA est à 640 et EA à 10.

2.4 Bilan d'extension

Il est indispensable de faire un bilan d'extension, c'est à dire l'inventaire des lésions associées. Au moment du diagnostic, il a été réalisés un examen ORL, des tomodensitométries du crane, du thorax et de l'abdomen, une biopsie ostéomédullaire, une analyse du LCR, et un examen du tube digestif par une fibroscopie gastrique et une colonoscopie. Ce bilan d'extension permet la classification des lymphomes en stades, donnés par la classification d'Ann Harbor :

- Stade I : atteinte d'un territoire ou de deux territoires contigus du même coté du diaphragme
- Stade II : atteinte de deux territoires non contigus du même coté du diaphragme
- Stade III : atteinte sus et sous diaphragmatique
- Stade IV : atteinte viscérale ou osseuse associée. A noter que la rate est considérée comme l'équivalent d'un territoire ganglionnaire.

2.5 Traitement

La diminution de l'immunosuppression a été la première effectuée suivie de traitement particuliers, en fonction des critères de gravité appréciés par la présentation clinique, le bilan d'extension, la description histologique, et

l'association à l'EBV. Les traitements utilisés ont fait appel à la chirurgie, à l'acyclovir, à la chimiothérapie.

Deux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés :

- CHOP : Cyclophosphamide/ Adriamycine/oncovin/prednisone

Chimiothérapie de première intention dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens du patient immunocompétent.

Le protocole thérapeutique en est le suivant (11):

Médicament	Dose	Jours de Traitement					
		1	2	3	4	5	22
Cyclophosphamide	600 mg/m ²	X					X
Adriamycine	50 mg/m ²	X					X
Oncovin	1 mg/m ²	X					X
Prednisone	40 mg/m ²	X	X	X	X	X	X

- Protocole LMB 86 :

Cette chimiothérapie se déroule selon le schéma suivant : une phase cytoréductrice par COP (cyclophosphamide, oncovin, prednisone), une phase d'induction faite de deux cures successives par COPADM (cyclophosphamide, oncovin, prednisone, adriamycine, méthotrexate en intrathécal), une consolidation par deux cures successives de cytarabine et enfin un traitement d'entretien utilisant les mêmes drogues que précédemment.

2.6 Evaluation des patients

A la fin de chaque traitement ainsi qu'avant le début des cures de consolidation par chimiothérapie, un bilan similaire à celui du bilan d'extension a été réalisé, ainsi que de nouvelles biopsies en cas de doute sur la persistance d'une pathologie tumorale. On a pu apprécier l'efficacité du traitement ou son échec, le passage du patient en rémission partielle ou complète.

La rémission complète est définie par la disparition totale de tout signe d'évolutivité de la maladie, la disparition complète de la masse tumorale.

La rémission partielle est définie par une diminution du volume tumoral d'au moins 50% se maintenant pendant au moins 6 semaines.

Les patients en rémission complète ont été régulièrement suivis, tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans, avec à nouveau la réalisation du bilan d'extension initial.

II. RESULTATS

Sur 217 transplantations rénales, 10 syndromes lymphoprolifératifs ont été diagnostiqués. Il s'agit de 7 hommes et 3 femmes, d'âge moyen 48 ans (de 28 à 65 ans). La durée entre la transplantation et le diagnostic était de 55 mois en moyenne (4 à 113 mois), avec 3 SLP précoces (survenant avant un an de transplantation) et 7 tardifs (de 13 mois à 9 ans).

L'incidence globale est de 4,6%.

1. Immunosuppression

Le traitement au moment du diagnostic était le suivant :

- CsA en monothérapie chez 6 patients
- CsA + azathioprine (AZA) chez 1 patient
- CsA + AZA + prednisone chez 3 patients

Il a été noté 3 épisodes de rejet chez 2 patients , 2 corticosensibles et 1 nécessitant la reprise du SAL (ALG pendant 7 jours). Aucun patient n'a reçu d'OKT3.

Il n'y a pas de différence significative du traitement immunosuppresseur d'induction (SAL) entre le groupe des transplantés ayant développés un SLP et les autres patients (cf tableau n°1)

	Total greffé = 217	SLP = 10
durée traitement SAL	11 +/- 2,5 j	12,5 +/- 1,6 j
dose cumulative ATG n=187	914 +/- 216 mg	903 +/-90 mg
dose cumulative ALG n=30	5200 +/- 1700 mg	8500 mg (n=1)

Tableau n° 1

La dose moyenne de CsA par mg/kg/j permet d'apprécier le degré d'immunosuppression à six mois, un an et trois ans. Ces valeurs sont exprimées dans la tableau suivant :

CsA mg/kg/j	total greffé	SLP
à 6 mois	4,9 +/- 2,45	n = 8 5,12
1 an	5,07 +/- 1,68	n = 7 4,9
3 ans	4,62 +/- 1,5	n = 6 4,76

Il n'existe pas de différence significative entre les patients ayant développé un SLP et le nombre total de transplanté, à 6 mois, 1 an ou 3 ans de la transplantation.

2. Présentations clinique, traitement, évolution

La répartition des 10 SLP a été la suivante :

- atteinte isolée du hile du greffon : 3 cas
- lymphomes stades IV : 4 cas
- 1 lymphome MNI like
- 1 lymphome de MALT
- 1 lymphome de découverte nécropsique

2.1 SLP du hile du greffon

La présentation clinique de ces 3 SLP a été identique. Le diagnostic a été porté devant une fièvre prolongée avec altération de l'état général survenant la première année de transplantation, à 6, 5 et 7 mois.

Cas n°1

Il s'agit d'une patiente transplantée à l'âge de 45 ans, hémodialysée depuis 5 ans pour polykystose rénale. Son traitement immunosuppresseur d'induction a associé 13 jours de SAL par ATG, de la CsA introduite à J8 (soit 5 jours de traitement associant CsA et SAL), prednisone et azathioprine.

Quatre mois après la transplantation elle a été hospitalisée pour un tableau de fièvre à 39° associée à une asthénie, des douleurs abdominales, des myalgies, une leuconéutropénie évoquant une maladie à CMV. Un traitement par gancyclovir a été débuté ce qui a permis une amélioration transitoire de la fièvre.

Après trois semaines d'hospitalisation, elle a quitté l'hôpital, avec la persistance d'une petite fièvre.

A six mois, elle a été réhospitalisée pour la persistance d'un train fébrile, une asthénie et la découverte d'un syndrome inflammatoire au bilan réalisé en consultation. De nombreuses explorations ont été faites dans le bilan de cette fièvre et le diagnostic a été porté par scanner du hile du greffon et biopsie chirurgicale. Le scanner a montré une masse au pôle inférieur du greffon,

refoulant les anses digestives, d'aspect hétérogène, pouvant évoquer un hématome. Cette aspect est représenté sur la figure n°2



Figure n°2 : Tomodensitométrie abdominale : syndrome tumoral du hile du greffon

Histologiquement il s'agissait d'une prolifération lymphoïde de type B, nécrosée, réalisant par endroit des images d'angiocentrisme et d'angioinvasion. En dehors des zones de nécroses, l'aspect était celui de plages tumorales à grandes cellules (parfois des immunoblastes et cellules multilobées), d'aspect histologique monomorphe. L'étude par hybridation moléculaire a permis la mise en évidence du génome à EBV avec une positivité du marquage par sonde EBER au sein de la population tumorale, ainsi qu'une monotypie Kappa.

Le bilan d'extension a été négatif.

Son traitement immunosuppresseur comprenait alors de la CsA à la dose de 5,66 mg/kg/j, prednisone à 10 mg/j et azathioprine à 50 mg/j. L'azathioprine et la CsA ont été arrêtées et la corticothérapie a été augmentée à 1mg/kg/j pendant deux mois. Elle a ensuite reçu une cure unique de chimiothérapie par ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindesine, bléomycine et prednisone). Cette cure s'est compliquée d'une aplasie profonde avec septicémie à *Escherichia Coli* et détresse respiratoire aiguë sur pneumocystose pulmonaire avec hémorragie intra-alvéolaire. Elle a été transférée en réanimation où elle a bénéficié d'une intubation orotrachéale avec ventilation assistée pendant trois semaines.

La survenue d'une insuffisance rénale a conduit à la transplantectomie à 5 mois du diagnostic. L'histologie du greffon a montré d'importantes lésions de rejet sévère associées à un infiltrat lymphomateux à grandes cellules. L'évolution a été favorable, la patiente est en rémission complète avec un recul de 4 ans.

Cas n°2

Il s'agit d'un homme transplanté à l'âge de 61 ans, hémodialysé depuis un an. L'immunosuppression initiale a consisté en l'association SAL de lapin pendant 10 jours, prednisone, imurel et introduction de la CsA à J8 (2 jours de chevauchement CsA et SAL).

A 5 mois de transplantation il a été hospitalisé pour un tableau associant fièvre, asthénie intense, amaigrissement, leuconéutropénie (globules blancs à

2800 /mm³). Une virémie à CMV était positive et un traitement par gancyclovir a été débuté, pour une durée de vingt et un jours. Il est apparu une légère amélioration de l'état général, avec toutefois la persistance d'une petite fièvre, ce qui a motivé la réalisation d'un scanner abdominal. Celui-ci a mis en évidence une masse de densité tissulaire du hile du greffon : un syndrome lymphoprolifératif était fortement suspecté. Il a été réalisée une biopsie chirurgicale mais la masse, visible en tomодensitométrie, n'a pas été retrouvée. L'histologie du greffon a montré un aspect de rejet interstitiel.

Le patient est resté fébrile. Il a présenté des infections opportunistes : pneumocystose pulmonaire, infection à cytomégalovirus et un tableau d'encéphalite virale d'origine indéterminée. Chaque pathologie a été traitée mais le patient s'est aggravé, avec une insuffisance rénale, un greffon gros et douloureux. Il a été décidé d'interrompre toute thérapeutique, dont son immunosuppression qui comprenait alors de la CsA à la posologie de 4 mg/kg/j, des corticoïdes et de l'azathioprine. La transplantectomie a été faite et l'histologie a révélé, au niveau de la masse hilare, une prolifération de cellules lymphoïdes de type B, de grande taille, composée de plasmocytes, de centroblastes et d'immunoblastes. Cette prolifération était polymorphe, avec une monotypie lambda. La recherche du virus d'Epstein-Barr était positive en LMP. Au niveau du greffon il existait d'importants signes de rejet.

Le bilan d'extension a été négatif et l'évolution a été bonne puisque le patient est en rémission complète avec un recul supérieur à deux ans.

Cas n°3

Il s'agit d'un homme, transplanté à l'âge de 27 ans. L'immunosuppression initiale a consisté en du SAL de lapin pendant 11 jours, de l'azathioprine, des corticoïdes et de la CsA introduit à J8 (3 jours de chevauchement CsA et SAL).

Trois semaines après transplantation, il a présenté une suppuration au niveau de la cicatrice de transplantation (probable lymphocèle surinfecté), pour laquelle il a été traité par antibiothérapie.

Deux mois après transplantation il a dégradé sa fonction rénale, une biopsie a été réalisée et a objectivé un rejet aigu de grade I. Le patient a été traité cinq jours par solumédrol à doses dégressives.

A 7 mois de transplantation il a été hospitalisé pour fièvre, asthénie, leucopénie et augmentation de la créatininémie. Une échographie rénale montrait une augmentation de la taille du greffon avec une dilatation des cavités pyélocalicielles. Cet aspect a été confirmé par scanner avec visualisation d'une masse du pôle inférieur du hile du greffon.

Le patient est rapidement devenu anurique, la CsA, alors à la dose de 4,6 mg/kg/j, a été arrêtée de même que l'azathioprine, la corticothérapie a été augmentée à 1 mg/kg/j et la transplantectomie a été réalisée 8 jours après le diagnostic.

L'histologie a révélé, au niveau de la masse hilare, une prolifération lymphoïde monomorphe de cellules B, avec un réarrangement clonal des gènes

des immunoglobulines. Cette prolifération était liée à l'EBV, positive en LMP et EBER. Au niveau du greffon, il existait des lésions de rejet aigu sévère. La figure n° 3 montre la prolifération lymphoïde avec l'angiotropisme qu'elle réalise.

Le bilan d'extension a été négatif et l'évolution bonne, le patient est en rémission complète avec un recul de un an.

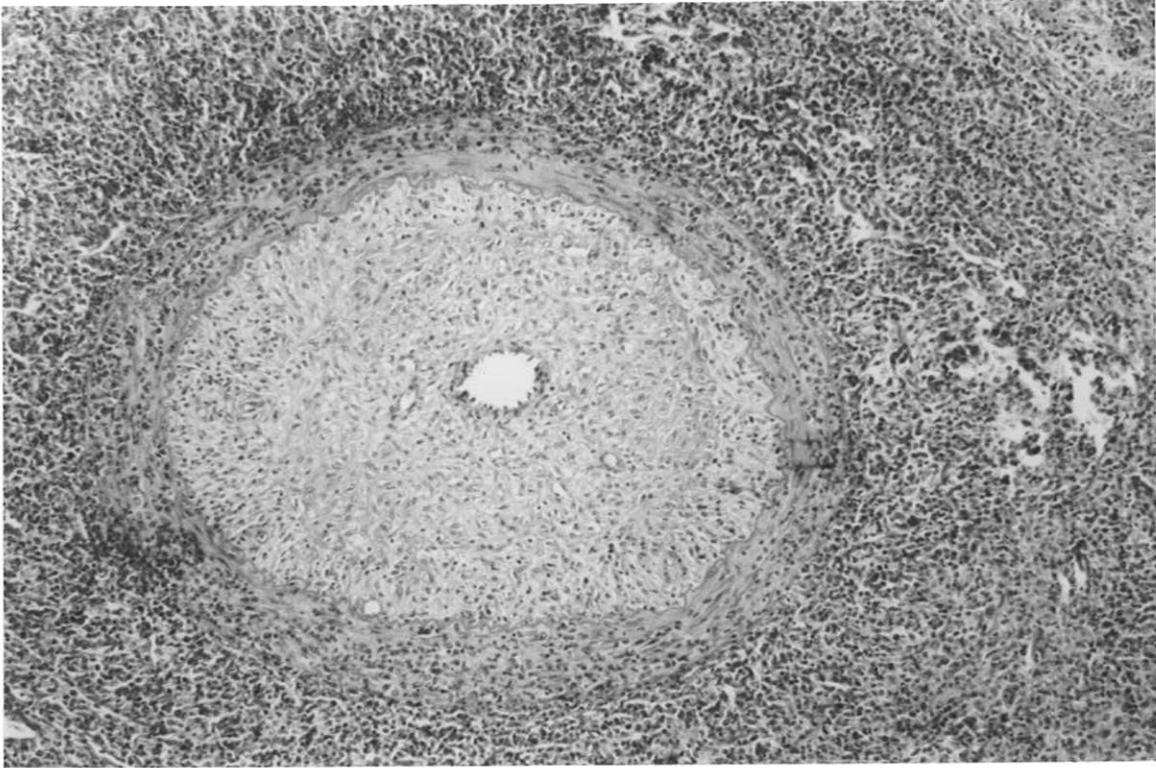


Figure n° 3 : HES (GO x 100) : prolifération lymphoïde diffuse, de cellules de grande taille d'allure centroblastique et immunoblastique. Il existe un net angiotropisme.

Au total

	Cas n°1 F 45 ans	Cas n° 2 H 61 ans	Cas n°3 H 28 ans
date de survenue après la greffe	6 mois	5 mois	7 mois
Infection associée	suspicion de CMV	CMV pneumocystis	—
LDH (UI/l)	485	1964	259
Type histologique monotypie	B monomorphe kappa	B polymorphe Lambda	B monomorphe clonalité (réarrangement gène Ig)
Marquage EBV	EBER +	LMP +	LMP + EBER +
Transplantectomie	5 mois	15 jours	8 jours
Aspect du greffon	rejet et infiltrat lymphomateux	rejet	rejet
Evolution	rémission complète	rémission complète	rémission complète
Recul	4 ans	2 ans	1 an

Trois patients, d'âge moyen 44 ans, ont présenté, de façon précoce, un tableau similaire de fièvre avec altération de l'état général. Dans deux cas il existait un syndrome viral évoquant une maladie à CMV, responsable d'un retard diagnostic : un traitement antiviral a transitoirement amélioré la fièvre. Les taux de LDH étaient peu ou pas élevés.

Le diagnostic a été porté par échographie, tomodensitométrie et biopsie chirurgicale.

Les examens d'imagerie ayant permis l'approche diagnostic sont résumés dans le tableau suivant n° 2 :

Patient	Echographie	Tomodensitométrie
1	masse échogène au niveau du hile du greffon	masse du pole inférieur du greffon d'aspect hétérogène
2	non contributive	masse de densité tissulaire du hile du greffon
3	augmentation de la taille du greffon dilatation des cavités pyélocalicielles	masse du pole inférieur du greffon

Tableau n° 2

Histologiquement il s'agissait de trois lymphomes B, EBV induits. Le bilan d'extension a été négatif dans les trois cas et le traitement a consisté en un arrêt de la ciclosporine et une transplantectomie ce qui a permis une évolution très favorable puisque les trois patients sont en rémission complète avec un recul moyen de deux ans.

2.2 Les lymphomes stade IV

Quatre patients (cas n°4,5,6et 7) ont présentés un syndrome lymphoprolifératif stade IV, dont la présentation a été la suivante.

Cas n°4

Il s'agit d'un homme, transplanté à l'âge de 38 ans et dialysé pendant un an pour une néphropathie d'origine indéterminée.

L'immunosuppression d'induction a consisté en 10 jours de SAL de cheval poursuivi par 5 jours de SAL de lapin associé à des corticoides, de l'azathioprine et de la CsA introduite au 23^{ème} jour de transplantation.

L'azathioprine a été stoppée à 6 mois, les corticoides à 7 mois et le patient était sous monothérapie par CsA, à la dose de 5,75 mg/kg/j.

Six ans après transplantation, il a consulté pour une lésion de la base de la langue et de volumineuses adénopathies cervicales dures et fixées.

Une biopsie linguale a permis le diagnostic : syndrome lymphoprolifératif de type B monomorphe. Il n'existait pas de monotypie et le génome à EBV a été mis en évidence au sein de la prolifération par les marquages EBER et LMP positifs.

Le patient a été aussitôt hospitalisé pour bilan d'extension. Celui-ci a montré des adénopathies médiastinales et latéro aortiques.

Son traitement immunosuppresseur par ciclosporine a été stoppé, une corticothérapie par prednisone à 1 mg/kg/j débutée ainsi qu'une chimiothérapie selon le protocole LMB 86.

Après la première cure d'induction, il est apparu une fonte des adénopathies jugulocarotidiennes et une diminution de la dyspnée. Après la deuxième cure d'induction, le patient était en aplasie profonde mais n'a pas présenté de complications infectieuses.

Les deux cures de consolidation se sont compliquées à chaque fois d'aplasie profonde mais sans infection.

Après la cure cytoréductrice et les deux cures d'induction, et les deux cures de consolidation les adénopathies cervicales, médiastinales et latéro aortiques avaient toutes disparu. Le patient a reçu alors sa première cure d'entretien par aracytine.

Quinze jours après il a été hospitalisé pour douleurs abdominales, syndrome subocclusif. Le greffon était dur et douloureux et un scanner abdominal a confirmé l'aspect volumineux de celui-ci, faisait fortement suspecter un rejet aigu.

La fonction rénale est restée altérée malgré un traitement par solumédrol et le patient a été repris en dialyse le mois suivant.

L'évolution est satisfaisante puisqu'il est en rémission complète avec un recul de 5 ans.

Cas n°5

Il s'agit d'un homme, transplanté à l'âge de 22 ans, pour lequel les séances de dialyse ont débuté l'année précédente pour insuffisance rénale terminale par hyalinose.

L'immunosuppression d'induction instaurée lors de sa transplantation a associé du sérum antilymphocytaire de cheval pendant 15 jours, de l'azathioprine, des corticoïdes et de la CsA débutée à J61.

Il a présenté deux épisodes de rejet à une semaine et à un mois de la transplantation, le dernier nécessitant la reprise du SAL de cheval pour 7 jours.

Huit ans après transplantation son traitement consistait en une monothérapie par CsA à 5,3 mg/kg/j. Il a consulté pour l'apparition d'une tuméfaction sous maxillaire indolore. Cette masse a augmenté rapidement de volume et s'est complétée d'une lésion intrabuccale. Le diagnostic a été apporté, après biopsie de cette lésion gingivale, par l'histologie qui a révélé un lymphome de haut grade, de type B monomorphe. Il a été décelé une monotypie lambda et le génome à EBV a été mis en évidence au sein de la prolifération lymphomateuse : EBER + et LMP + .

Le bilan d'extension a montré des localisations au niveau de la base de la langue, de l'estomac, et le liquide céphalorachidien la présence de 12 éléments/mm³, éléments lymphocytaires atypiques avec forte présomption de localisation lymphomateuse.

La ciclosporine a été stoppée immédiatement et le patient a débuté une chimiothérapie selon le protocole LMB 86.

Il s'est retrouvé en aplasie après la première cure d'induction par COPADM, ainsi qu'après la première cure de consolidation par CYVE. Il est sorti d'aplasie rapidement sans épisode infectieux.

Après les deux cures de COPADM et les deux cures de CYVE, le patient était en rémission complète et débute alors quatre cures d'entretien.

Le recul actuel est de 4 ans. Son greffon est fonctionnel, avec une créatininémie inférieure à 100µmol/l. Un traitement immunosuppresseur par azathioprine a été repris un mois après l'arrêt définitif de la chimiothérapie.

Cas n°6

Il s'agit d'un homme transplanté à l'âge de 58 ans. L'immunosuppression d'induction a consisté en 12 jours de SAL de lapin, associé à de l'azathioprine, des corticoïdes et de la ciclosporine débutée le douzième jours de transplantation.

Un an après transplantation il a été hospitalisé pour exploration d'une anémie, douleurs abdominales et anorexie. Son traitement immunosuppresseur comprenait de la CsA en monothérapie à 300 mg/j soit 4,3 mg/kg/j.

Le diagnostic a été porté par fibroscopie gastrique avec découverte d'une tumeur de la grande courbure. L'histologie a révélé un lymphome de haut grade de malignité, monomorphe de type B, avec une monotypie lambda. La présence du génome EBV a été positive en LMP et EBER.

La ciclosporine a été initialement diminuée à 60 mg/j. Cette posologie de 60 mg/j correspondait à un taux résiduel de 32 ng/ml. Une corticothérapie par prednisone a été débutée à 2 mg/kg/j.

Le bilan d'extension a révélé, associée à l'atteinte gastrique, une localisation au hile du greffon.

A un mois du diagnostic, il a été hospitalisé en urgence pour un tableau de perforation digestive : perforation gastrique sur une large tumeur. Une antrectomie a été faite, la ciclosporine a été stoppée et la chimiothérapie débutée avec réalisation de neuf cures de CHOP.

Les six premières cures se sont déroulées sans problème et le bilan évolutif a montré une diminution importante de la tumeur du hile du greffon, celle-ci est passée de 50 mm de diamètre au moment du diagnostic, à 20 mm. Au niveau gastrique il existait une gastrite anastomotique, sans autre lésion. Le patient était en rémission partielle et trois autres cures ont été réalisées.

A la suite de ces trois autres cures, la masse du hile ne s'est pas modifiée. Deux hypothèses ont été émises : soit il s'agissait d'une masse tumorale évolutive, soit d'une masse résiduelle. La stabilité des lésions, l'amélioration de l'état général du patient a fait opter vers le diagnostic d'une masse hilare résiduelle et était donc en faveur d'une rémission. Toutefois un traitement par endoxan per os a été débuté pour une durée de 18 mois, avec poursuite du solupred à 12,5 mg/j.

Quatre mois après le début de l'endoxan, l'aspect clinique était strictement superposable. Deux ans après le début de la chimiothérapie, un nouveau scanner abdominal permettait de dire que le patient était en rémission complète : la masse péri-hilaire avait complètement disparu. L'azathioprine a été réintroduite à ce moment là, à l'arrêt de l'endoxan, à 75 mg/j et la prednisone poursuivie à la même dose.

Actuellement le patient est en rémission complète avec un recul de 6 ans, son greffon est fonctionnel.

Entre temps il a développé d'autres pathologie néoplasique :

- épithélioma spinocellulaire du cuir chevelu 2 ans après la découverte du lymphome, traité par exérèse chirurgicale
- carcinome épidermoïde du visage 3 ans après le lymphome et traité par radiothérapie

Cas n°7

Il s'agit d'une femme transplantée à l'âge de 57 ans. L'immunosuppression d'induction a consisté en 11 jours de SAL de lapin, de la ciclosporine introduit le onzième jour, des corticoïdes et de l'azathioprine. L'azathioprine a été interrompu à deux reprises, à un mois de la transplantation lors d'une infection à CMV et à 5 mois pour un zona du plexus brachial.

Un mois après transplantation elle a présenté un épisode de rejet corticosensible traité par solumédrol.

Onze mois après transplantation, l'azathioprine a été repris afin de permettre une diminution de la corticothérapie, responsable d'une perturbation du bilan lipidique.

Six ans après transplantation son traitement comprenait CsA à 5,2 mg/kg/j et AZA à 50 mg/j. Elle a été hospitalisée pour adénopathies sus-claviculaires et axillaires. L'histologie d'un ganglion a montré un lymphome diffus à grandes cellules monomorphe de type B, et porteur d'une monotypie kappa, dépourvu de la présence du virus d'Epstein-Barr : LMP négatif et EBER négatif.

Le bilan d'extension a mis en évidence de volumineuses adénopathies médiastinales inter oeso-trachéales, des paquets ganglionnaires coelio-mésentériques, une hépatosplénomégalie et une infiltration médullaire avec à la biopsie ostéomédullaire une prolifération lymphoïde à grandes cellules de type B.

La ciclosporine et l'azathioprine ont été interrompus. La corticothérapie a été augmentée et la patiente transférée en hématologie afin de débiter une chimiothérapie.

Cette chimiothérapie a consisté en une phase cytoréductrice par COP suivie de 8 cures par CHOP. La chimiothérapie a bien été supportée : la patiente a été en aplasie à deux reprises sans développer de problème infectieux.

Après 6 cures, il a été réalisé un nouveau bilan tomodensitométrique avec disparition des adénopathies abdominales et médiastinales et la persistance d'une splénomégalie homogène : tumeur résiduelle ? Il a été décidé de réaliser deux cures supplémentaires, en considérant qu'une diminution du volume splénique était en faveur d'un lymphome et était synonyme de poursuite de chimiothérapie.

Après huit cures, il persistait une grosse rate homogène au scanner sans splénomégalie palpable, l'examen clinique était normal, les autres sites atteints initialement étaient dépourvus d'infiltration lymphomateuse. L'azathioprine a été repris à 75 mg/j, associé à des corticoïdes.

L'évolution a été bonne, la patiente est actuellement considérée en rémission complète avec un recul de un an. Son greffon est fonctionnel avec une créatininémie inférieure à 100 $\mu\text{mol/ml}$

Tableau récapitulatif

	Cas n°4 H 44 ans	Cas n°5 H 30 ans	Cas n°6 H 59 ans	Cas n°7 F 65 ans
date de survenue après la greffe	6 ans	8 ans	1 an	6 ans
Signes de découverte	ADP cervicales	masse sous maxillaire	douleurs abdominales, anémie	polyadénopathies
LDH (UI/l)	499	443	453	16204
Type histologique monotypie	B monomorphe -	B monomorphe lambda	B monomorphe lambda	B monomorphe kappa
Marquage EBV	EBER +, LMP +	EBER +, LMP +	EBER +, LMP +	EBER -, LMP-
Bilan d'extension	langue ADP cervicales, médiastinales, latéro aortiques	estomac, gencive, sous maxillaire, méninges	estomac, hile du greffon	ADP médiastinales, abdominales, rate, moelle
Traitement	chimio :LMB 86	chimio : LMB 86	chimio : 9 CHOP endoxan per os	chimio : 8 CHOP
Evolution	rémission complète	Rémission complète	rémission complète	rémission complète
Recul	5 ans	4 ans	6 ans	1 an
Greffon	dialyse	fonctionnel	fonctionnel	fonctionnel

Au total

Ces 4 lymphomes sont des lymphomes tardifs, survenant à une moyenne de 5 ans après transplantation chez des patients d'âge moyen 49 ans. Tous se sont révélés par des syndromes tumoraux caractérisés, pour 3 patients, par un tableau de polyadénopathies dures, fixées et parfois compressives et pour 1 patient par une anémie avec amaigrissement rapide et douleurs abdominales.

Le diagnostic a rapidement été porté : il s'agissait tous de lymphomes à grandes cellules, monomorphe, de type B, avec pour trois d'entre eux une monotypie. Trois présentaient, au sein de la prolifération le génome à EBV.

Le bilan d'extension a montré des localisations multiples dans les 4 cas, allant de 2 à 5 localisations distinctes par individu.

Le traitement par CsA a été stoppé chez les 4 patients , ils ont tous été traité par chimiothérapie :

- 2 par CHOP
- 2 par protocole LMB 86

Les 4 patients sont en rémission avec un recul moyen de 4 ans. Un mois après l'arrêt de la chimiothérapie le traitement par azathioprine a été repris chez trois patients dont les greffons sont fonctionnels. Le quatrième a présenté un rejet aigu avec retour en dialyse.

2.3 Lymphome de MALT (Mucosae associated lymphoid tissue) (cas n°8)

Il s'agit d'une femme transplantée à l'âge de 57 ans et dont l'immunosuppression d'induction a consistée en 12 jours de SAL de lapin, l'adjonction de ciclosporine le onzième jours, des corticoïdes et de l'azathioprine.

L'azathioprine a été stoppé à 3 mois et les corticoides à 7 mois de la transplantation.

A 5 ans de greffe elle a présenté des épigastalgies. Une fibroscopie gastrique a découvert un gros ulcère antral péripylorique entouré d'un halot inflammatoire et un deuxième ulcère à trois centimètres du pylore.

L'histologie a mis en évidence un lymphome type MALT (Mucosae associated lymphoid tissue) avec la présence au sein du chorion d'un infiltrat cellulaire polymorphe comprenant des lymphocytes parfois irréguliers mêlés à une population plasmocytaire et à quelques polynucléaires et la présence de nombreux *helicobacter pylorii*. L'étude immunohistochimique a confirmé la présence d'importantes lésions lympho-épithéliales, avec une population de type B, il n'a pas été mis en évidence de monotypie. L'étude par hybridation in situ n'a pas montré de monotypie avec les sondes kappa et lambda, ni de marquage avec une sonde EBER.

Le bilan d'extension a été négatif et un traitement spécifique associant amoxicilline, clarythromycine pour quinze jours et inhibiteur de la pompe à protons pour six semaines a été réalisé. Des nouvelles biopsies ont montré la persistance d'une formation lymphoïde avec *helicobacter pylorii*. Le traitement a été reconduit pour la même durée. A la fin de ce traitement une fibroscopie gastrique a montré une gastrite antrale modérée et l'histologie l'absence d'infiltration lymphomateuse.

Un an après le début du traitement la patiente était en rémission.

L'évolution a donc été bonne, la patiente est en rémission avec un recul de 18 mois, son traitement immunosuppresseur n'a pas été modifié, à savoir CsA à 4,7 mg/kg/j et son greffon est fonctionnel.

2.4 Lymphome MNI like (cas n°9)

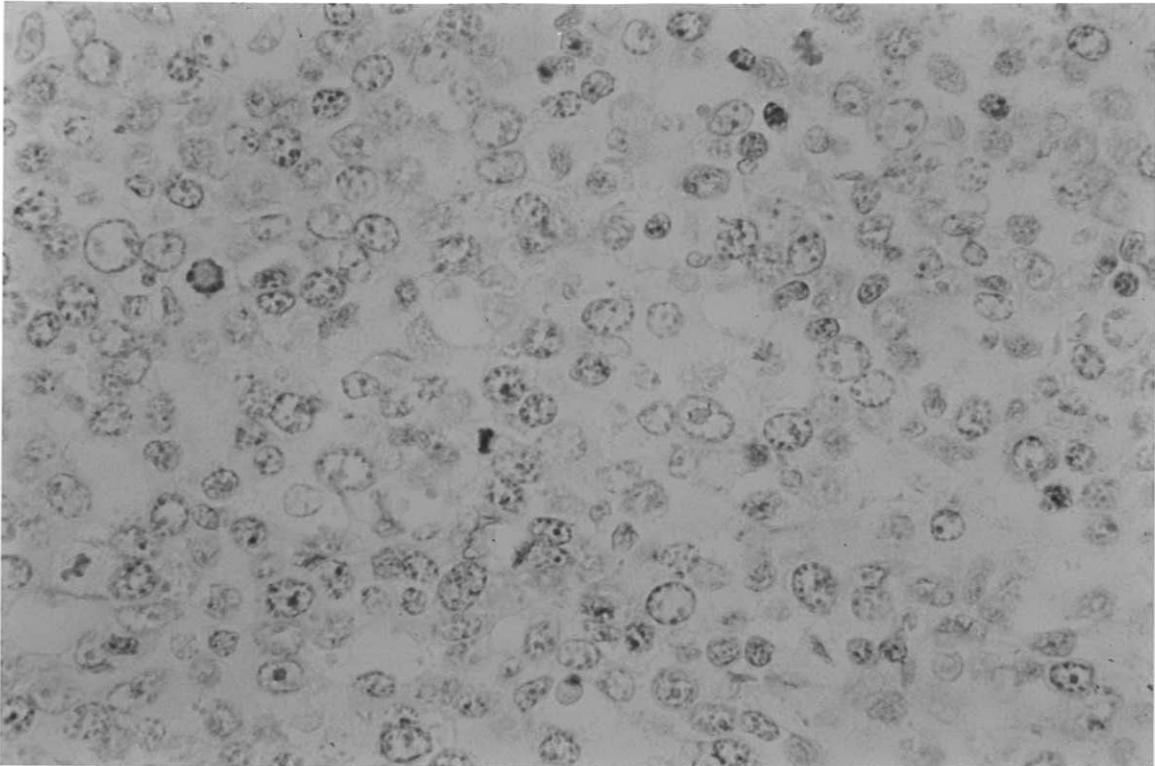
Il s'agit d'un homme, transplanté sans problème à l'âge de 34 ans.

Il a reçu en immunosuppression d'induction l'association SAL de cheval pendant 14 jours, prednisone, azathioprine et CsA introduite à l'arrêt du SAL.

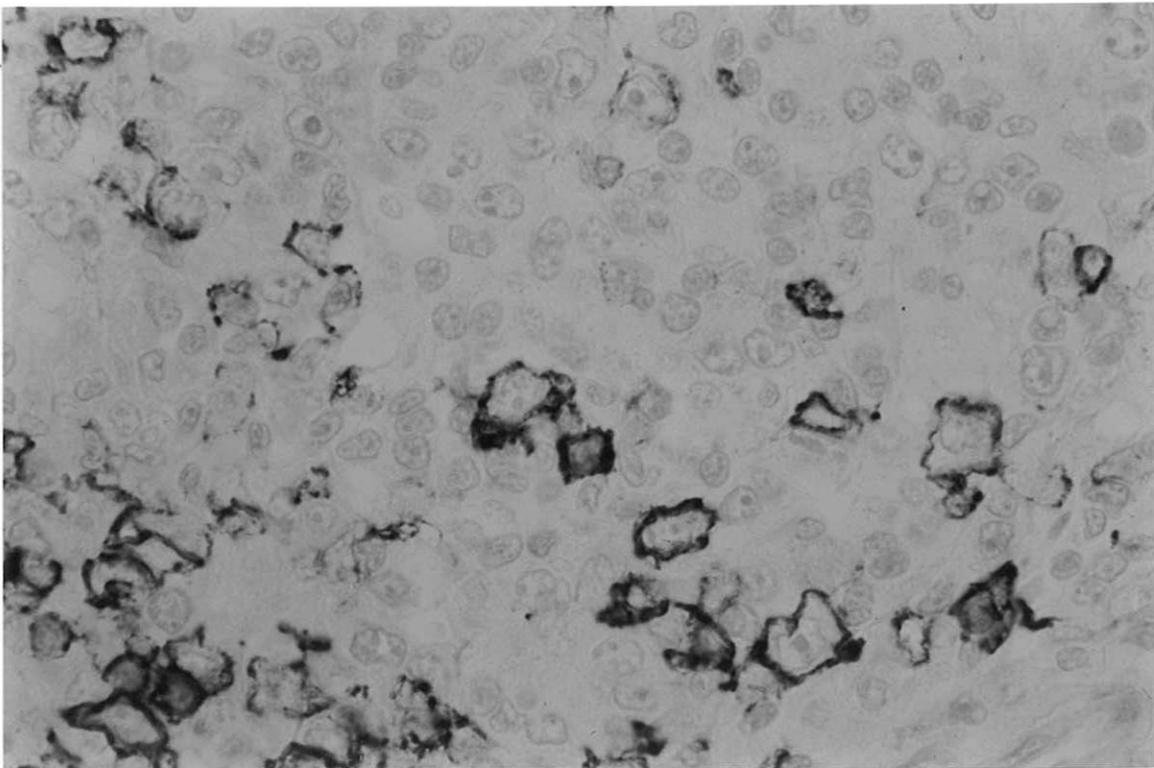
Huit ans après transplantation, alors qu'il était sous monothérapie par ciclosporine à 4,33 mg/kg/j, il a été hospitalisé pour fièvre, adénopathies cervicales compressives avec dyspnée, pétéchies du voile du palais, splénomégalie très importante.

Sa numération de formule sanguine a révélé une pancytopenie (GB=2200/ mm³) et sa fonction rénale est altérée avec une créatininémie à 246 µmol/l contre 140 µmol/l habituellement.

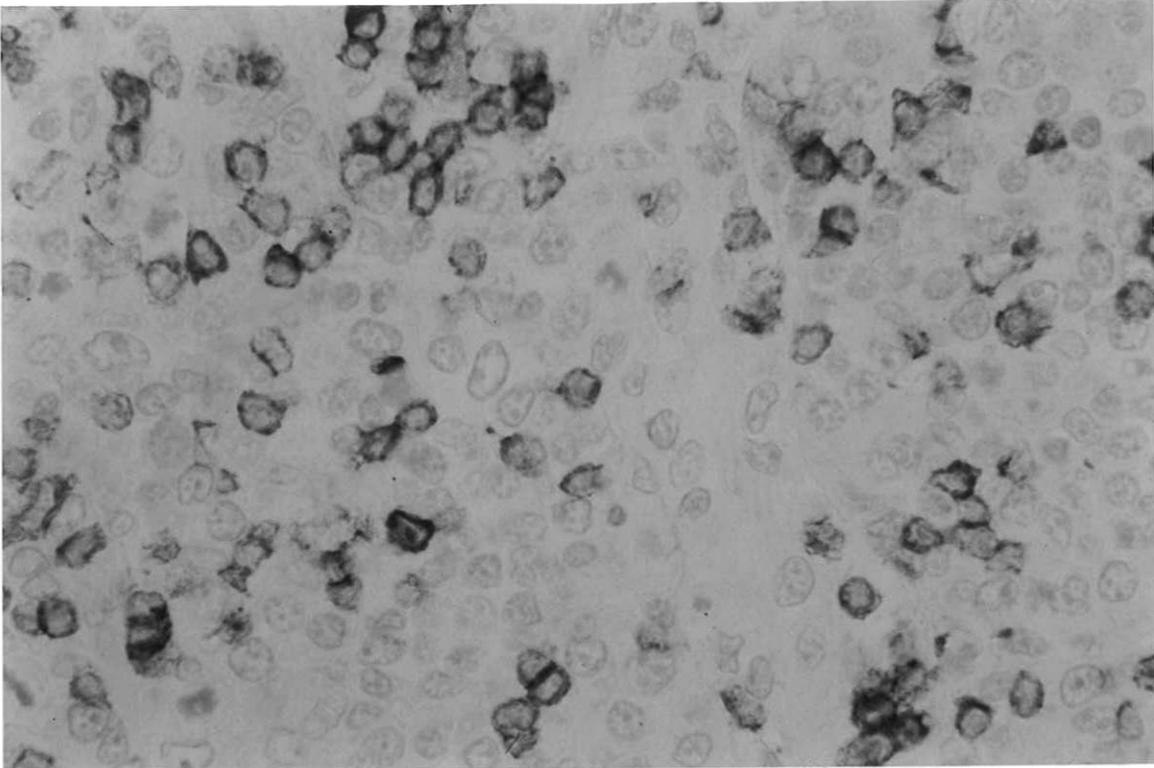
La biopsie d'un ganglion cervical a montré un syndrome lymphoprolifératif polymorphe, polyclonal de type B, EBER positif, sans monotypie. Les iconographies suivantes le décrivent.



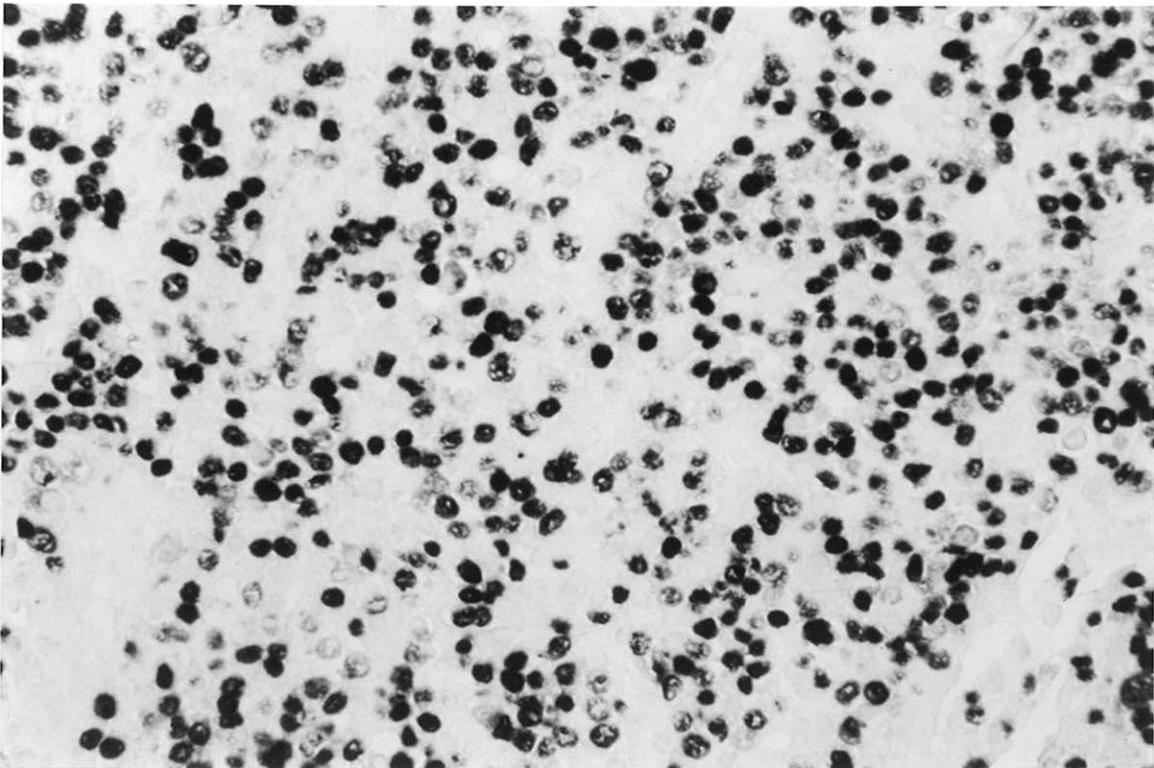
HES (GO x 400) : Profil polymorphe : éléments lymphoïdes de taille variable, certains de morphologie centroblastique ou immunoblastique, mêlés à des cellules de plus petite taille



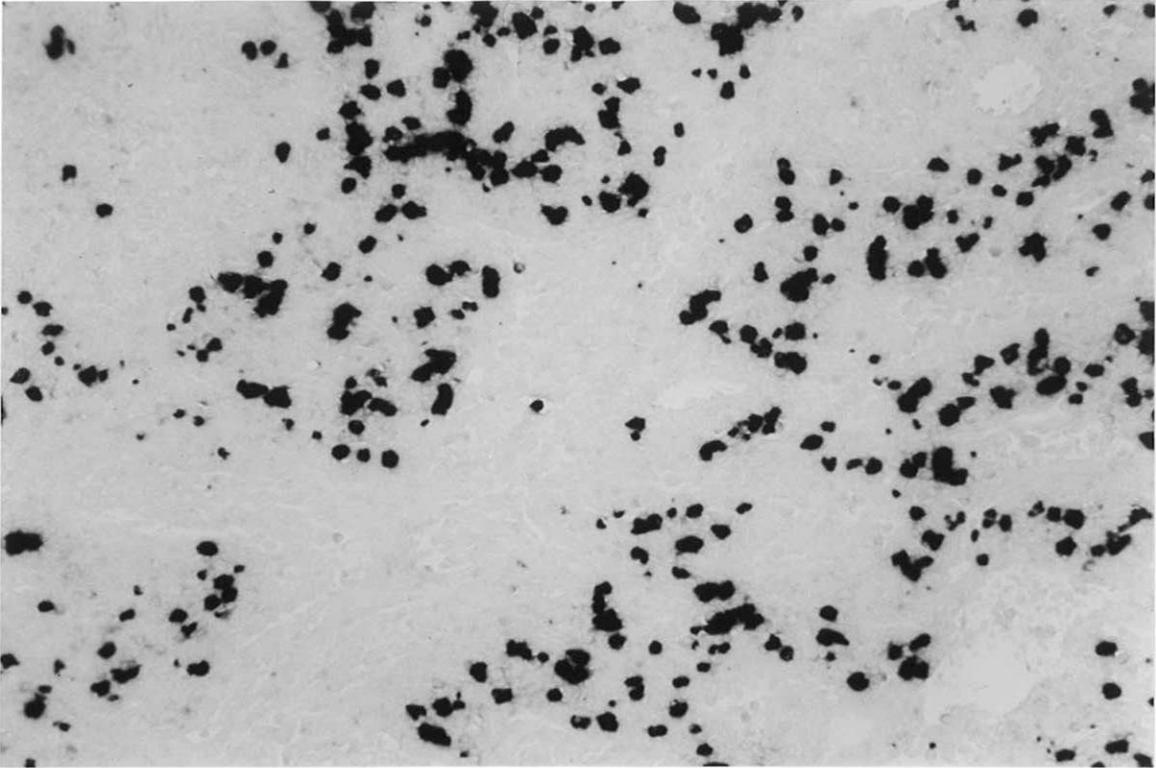
L26 (GO x 400) : positivité sur quelques cellules, et existence de cellules négatives pour le marqueur B



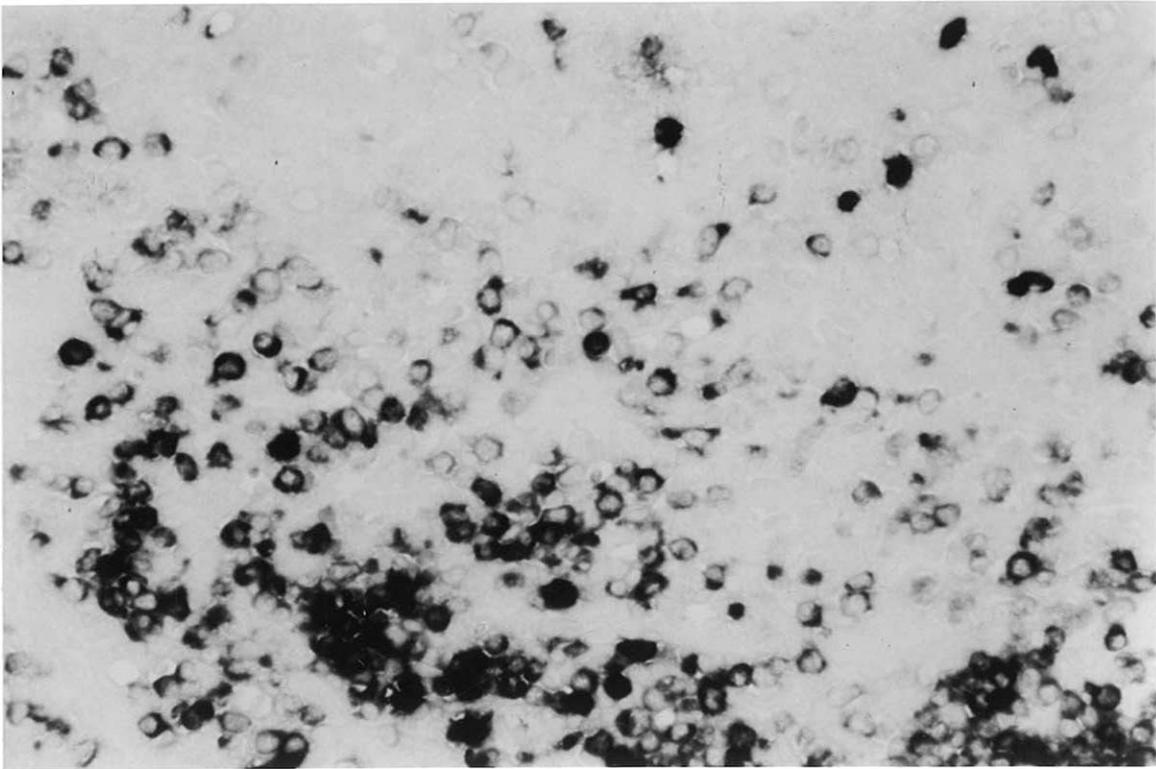
CD3 (GO x 400) : positivité en marqueur T sur quelques cellules



Hybridation in situ : EBER (GO x 200) : positif sur de nombreux noyaux



Hybridation in situ (GO x 200) : marquage Lambda positif sur quelques cellules



Hybridation in situ (GO x 200) : marquage en Kappa positif sur de très nombreuses cellules

Le bilan d'extension a mis en évidence de volumineuses adénopathies sus et sous diaphragmatiques, ainsi qu'une hépatosplénomégalie.

La sérologie virale à EBV avait le profil d'une forte réactivation (cf figure2).

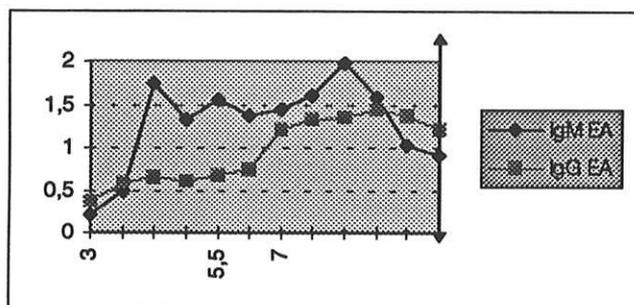


Figure 1: Profil de réactivation à EBV

Sur cette figure sont présentés en abscisse le temps entre la transplantation et la découverte du SLP, représenté par le trait vertical, et en ordonnées les valeurs semi quantitatives des anticorps, exprimées pour les IgM en densité optique et pour les IgG par le ratio densité optique/seuil. Pour que le taux d'IgM soit considéré comme significatif, celui-ci doit être supérieur à 0.5

La variation des anticorps, exprimée sur cette figure était très évocatrice d'une réactivation à EBV, qui serait apparue, au plan sérologique, bien avant la découverte du SLP.

La prise en charge de ce syndrome MNI like a consisté en un arrêt de la ciclosporine, en une courte corticothérapie par 1 mg/kg/j de prednisone essentiellement en raison du risque de rupture splénique, corticothérapie rapidement dégressive, et en un traitement antiviral par acyclovir. Celui-ci a été

prescrit en intraveineux à la posologie de 750 mg trois fois par jour pendant huit jours, suivi d'un traitement per os à un gramme par jour pendant six jours.

Le syndrome tumoral a régressé en un mois et la ciclosporine a été reprise à demie dose soit 2,6 mg/kg/j, deux mois après le diagnostic de SLP, associée à de faibles doses de prednisone.

Le patient est en rémission complète avec un recul de 18 mois. L'évolution de son titre d'anticorps anti EBV par Elisa a montré une diminution progressive des titres avec à ce jour une négativation des Ig M EA et une diminution importante des IgG EA.

2.5 SLP contemporain d'un cancer pulmonaire (cas n°10)

Il s'agit d'un homme de 53 ans, fumeur, qui a présenté, 3 ans après sa transplantation rénale, un cancer épidermoïde du poumon droit, traité par lobectomie.

Un an plus tard a été posé le diagnostic de Kaposi de jambe gauche. Son traitement par ciclosporine a été diminué et il a bénéficié d'une électrocoagulation au laser reconduite après quelques mois devant la réapparition des lésions.

Deux ans plus tard il a récidivé sa néoplasie pulmonaire sous la forme d'une hémoptysie. Une pneumonectomie a été faite avec curage ganglionnaire sur lequel un lymphome B polymorphe sans monotypie, LMP négatif a été trouvé.

Le patient est décédé rapidement dans les suites de la pneumonectomie.

3. Etude EBV

L'étude sérologique rétrospective a été réalisée afin de voir si il était possible, par l'analyse des fluctuations des taux d'anticorps, de prévoir la survenue d'un SLP EBV induit.

Les résultats ont été décevants quant au but recherché. Ainsi aucun des dix patients n'a présenté de primo-infection à EBV, puisque tous avaient des anticorps EBNA avant la greffe. Il a été souvent noté une augmentation fréquente en IF des anticorps VCA IgG mais sans fluctuation des EA IgG.

Bien que sept des dix SLP (cas n°1,2,3,4,5,6,9) étaient porteurs du génome EBV au sein de la prolifération tumorale, un seul a montré un profil de réactivation à EBV (cas n°9).

Les deux pages suivantes présentent les résultats des sérologies, tout d'abord en IF avec 3 dosages par patient. Ils ont été réalisés avant, au moment et immédiatement après le diagnostic de SLP.

Les résultats des sérologies par Elisa sont exprimés par des courbes pour chaque patient, avec en abscisse les années entre la transplantation et le SLP.

	IgG VCA	IgG EA
cas n°1	640	10
	640	10
	10240	5120
cas n°2	>2560	10
	>2560	10
	>2560	10
cas n°3	640	40
	640	40
	2560	640
cas n°4	10240	10
	>2560	10
cas n°5	>10240	160
	10240	160
cas n°6	10240	-
	1280	-
cas n°9	10240	>160
	10240	>160

Taux d'anticorps en IF dans la période péri-lymphoproliférative

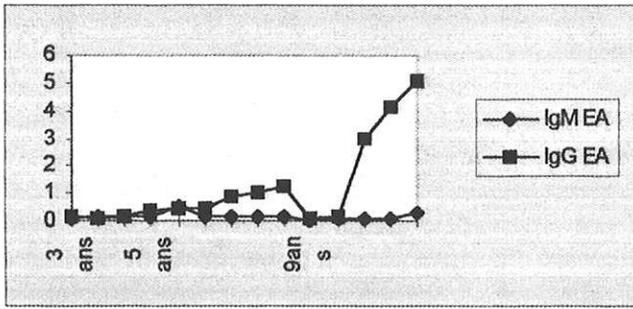


Figure 1: cas n°5

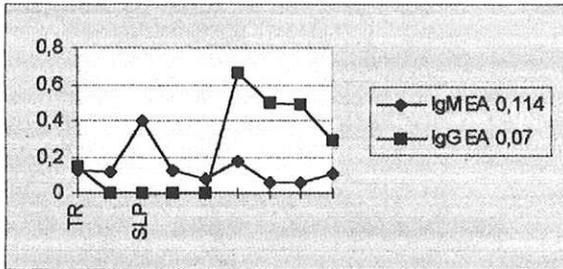


Figure 2: cas n°6

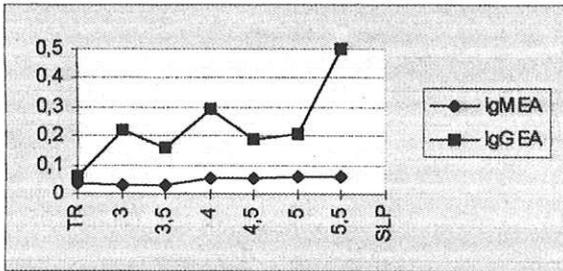


Figure 3: cas n°4

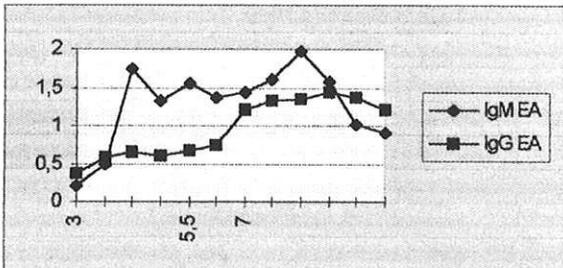


Figure 4: cas n°9

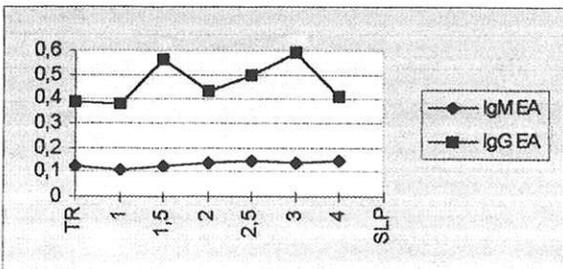


Figure 5: cas n°8

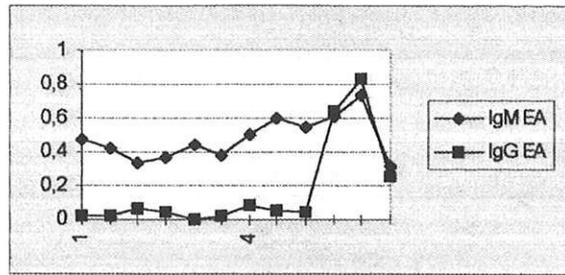


Figure 6: cas n°10

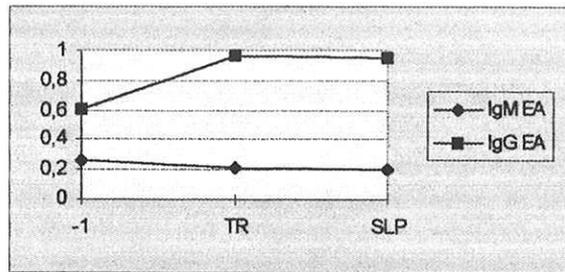


Figure 7: cas n°2

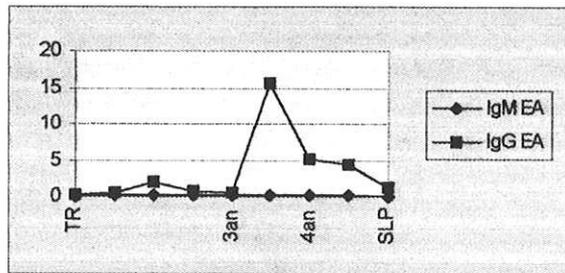


Figure 8: cas n°7

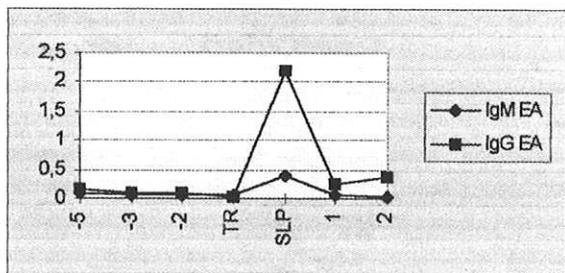


Figure 9: cas n°1

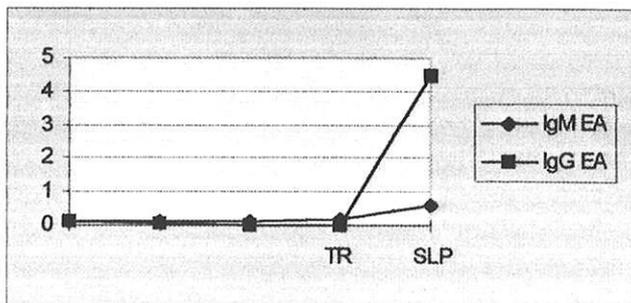


Figure 10: cas n°3

CHAPITRE III

Revue de bibliographie

La transplantation d'organe nécessite la mise en place de traitements immunosuppresseurs puissants afin d'éviter une réaction de rejet du greffon.

Ces traitements immunosuppresseurs sont mis en place dès la transplantation, réalisant l'immunosuppression d'induction.

Il existe différents protocoles thérapeutiques et actuellement deux tendances se dégagent :

- l'utilisation de SAL ou d'anticorps monoclonaux en induction avec introduction de CsA secondairement
- L'utilisation de CsA d'emblée avec pas ou peu d'utilisation du SAL. De nombreuses équipes et surtout aux Etats Unis pratiquent cette technique. Les SAL sont essentiellement utilisés chez les patients à haut risque immunologique de rejet (patients immunisés ou deuxième transplantation)(8).

I. IMMUNOSUPPRESSION

1. Les drogues : mode d'action (29)(74)(47)

1.1 Les corticoïdes

Ils se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique au niveau du macrophage et du monocyte. Ils sont ensuite transloqués dans le noyau et induisent la synthèse d'une protéine. Cette protéine inhibe la translocation nucléaire de l'un des principaux facteurs de transcription des cytokines (interleukine 1 et 6). Ce facteur ne pouvant migrer dans le cytoplasme, la synthèse des cytokines impliquées dans la réaction de rejet est inhibée.

Les corticoïdes bloquent ainsi la cascade d'activation des cellules T.

Les corticoïdes entraînent par ailleurs une réduction des monocytes vers les sites inflammatoires, par suppression de la synthèse des prostaglandines. La séquestration intramédullaire des lymphocytes circulant aboutit à une diminution de la lymphocytose périphérique.

1.2 L'azathioprine (AZA)

Il s'agit d'un dérivé S-imidazolé, dérivé de la 6-mercaptopurine. L'AZA est un analogue des bases purines qui exerce son action en bloquant la synthèse de l'ADN, ce qui bloque la prolifération et l'activation des cellules T. Elle inhibe les deux voies de synthèse des bases purines, guanine et adénine, c'est à dire la

voie de novo et la voie de sauvetage. La voie de novo assemble les nucléotides puriques par étapes à partir d'un précurseur le 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate, à partir duquel est synthétisé l'inosine monophosphate, précurseur des nucléotides adénosiques ou guanosiques. La voie de sauvetage utilise directement les bases puriques provenant de la dégradation des acides nucléiques.

L'azathioprine diminue la migration des cellules mononucléées et des granulocytes, ce qui diminue le nombre de cellules circulantes capables de se différencier en macrophage.

1.3 Les sérums antilymphocytaires (SAL)

Il s'agit d'anticorps polyclonaux antilymphocytes obtenue par immunisation d'un animal (lapin ou cheval), par des lymphoblastes (ALG) ou des thymocytes (ATG) humains, puis purification par des gammaglobulines sériques polyclonales.

Leurs modes d'action sont multiples car ils sont dirigés contre de nombreux antigènes situés à la surface des lymphocytes. L'action immunosuppressive du SAL est liée à plusieurs mécanismes comprenant :

- la lyse des lymphocytes par la voie classique du complément
- clearance des lymphocytes par le système réticuloendothélial
- expansion des populations de cellules suppressives
- masquage d'antigènes des cellules T

Cela entraîne une déplétion périphérique sévère en cellules T et induit un état d'immunodépression non spécifique par l'incapacité à répondre aux alloantigènes.

Les SAL sont essentiellement utilisés en traitement d'induction et en traitement curatif de rejet aigu cellulaire, en particulier dans les formes corticorésistantes.

La surveillance de leur effet immunosuppresseur se fait par le dosage du taux de CD3 circulants avec pour objectif thérapeutique une valeur de CD3 inférieure à 50/mm³ voire 20/mm³.

1.4 La ciclosporine (CsA)

1970 : Première description de la ciclosporine.

C'est en Norvège que des échantillons de sol sont mis en culture à la recherche de micro-organisme permettant la recherche de nouveaux antibiotiques. Une de ces souches, *Tolypocladium inflatum*, produit une série de polypeptides cycliques dénommés ultérieurement ciclosporine. Un de ces métabolites, la ciclosporine A, révèle de faibles propriétés antifongiques *in vitro*. JF Borel observe une inhibition sélective des cultures lymphocytaires. Des études pharmacologiques sont alors entreprises et démontrent la sélectivité de la ciclosporine sur les lymphocytes T auxiliaires, l'absence d'effets myélotoxiques aux doses immunosuppressives et l'action immunosuppressive tant au niveau cellulaire que sur la production

d'anticorps. C'est en 1978 qu'elle est introduite en transplantation rénale.

La CsA est un petit peptide cyclique de 11 acides aminés, d'origine fongique (*Trichoderma polysporum* rifai), qui joue un rôle majeur dans la prévention de la réaction immunologique primaire de rejet.

Par l'intermédiaire d'une immunophiline cytosolique, la cyclophiline, elle bloque la synthèse des gènes d'activation précoce des lymphocytes T, principalement le gène de l'IL-2, et de façon secondaire les gènes codant pour d'autres cytokines : interféron gamma, facteur d'activation macrophagique et d'expression des antigènes HLA de classe II, l'IL-4 et l'IL-5 facteurs d'activation du lymphocyte B .

Ceci est réalisé, au niveau du cytoplasme, en coopération avec une deuxième enzyme : la phosphatase calcineurine (67). Le complexe ciclosporine-cyclophiline réagit avec la calcineurine pour aboutir au blocage de l'activation du gène de l'IL2.

Le transport d'un facteur nucléaire de transcription NFAT (Nuclear Factor for Activation of T cell), au niveau du gène de l'IL2, est nécessaire à la transcription de l'IL2 (67). Ce facteur nucléaire est formé de deux composants (A) et (B). La ciclosporine n'a aucun effet sur la synthèse du composant (A), mais inhibe, en association avec la calcineurine, la translocation nucléaire du composant cytosolique (B), ce qui aboutit à la déphosphorylation du NFAT. (cf Figure 4).

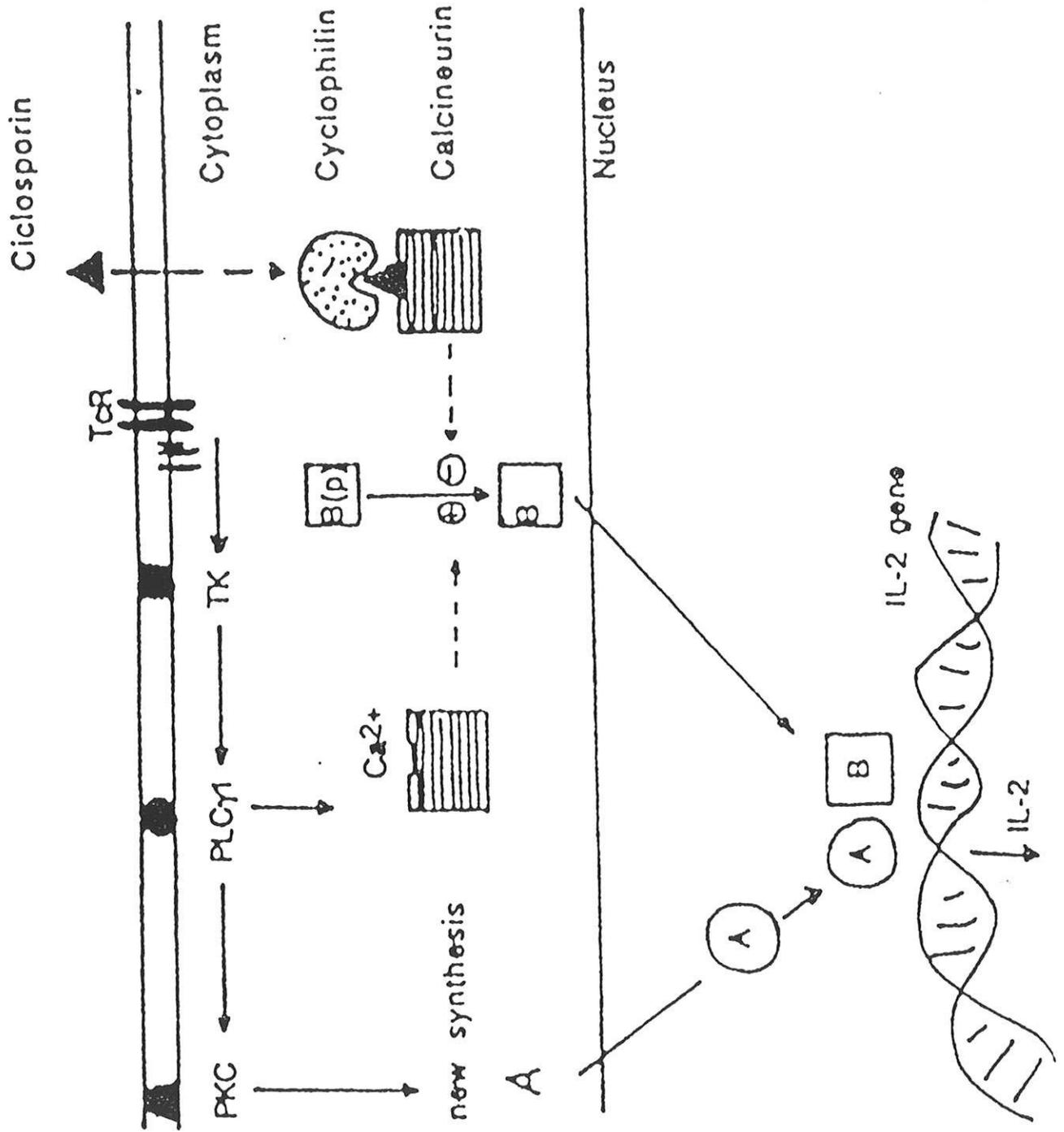


Figure n° 4 : Mode d'action de la ciclosporine

1.5 L'orthoclone OKT3 (29)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD3, type IgG2 a, de synthèse par hybridome de cellule B murine avec une cellule myélomateuse.

Le complexe CD3 est composé de trois sous-unités glycoprotéiques, adjacentes au récepteur Ti, impliqué dans la reconnaissance des anticorps étrangers. Après fixation de l'antigène à Ti, le signal est transmis et déclenche la réponse proliférative et ceci par l'intermédiaire du complexe CD3.

L'OKT3, en bloquant le CD3, empêche la reconnaissance des antigènes de classe I et II. L'OKT3 provoquerait l'internalisation du complexe CD3, rendant la cellule non fonctionnelle.

II . TYPE DE CANCER ET FREQUENCE DE SURVENUE CHEZ LE TRANSPLANTE

Les cancers de la population générale sont les cancers du poumon, de prostate, du sein, du colon, du col utérin. Leur fréquence n'est pas accrue chez les greffés d'organe.

Ils développent par contre des cancers rares dans la population générale (58)(59):

- lymphome : 21% des tumeurs du transplanté contre 5% dans la population générale
- épithélioma des lèvres : 8% contre 0,3%
- sarcome de Kaposi : 6% contre une incidence négligeable
- autres sarcomes : 1,8% contre 0,5%
- carcinomes vulvo-périnéaux : 4% contre 0,6%
- carcinomes rénaux : 5% contre 2%
- tumeurs hépatobiliaires : 3% contre 1%

Six pour cent des greffés vont développer un cancer, avec un délai moyen d'apparition de 61 mois après transplantation, pour un âge moyen de transplantation de 41 ans (58)(59).

Il est important de constater qu'à chaque type de tumeur correspond un délai d'apparition particulier :

- Kaposi : 20 mois
- lymphome : 33 mois
- cancers vulvo-périnéaux : 107 mois

III . SLP CHEZ LE TRANSPLANTE : CARACTERES GENERAUX

Ils représentent à eux seuls 21% des néoplasies du transplanté et se caractérisent par leur présentation clinique et l'influence des traitements immunosuppresseurs sur leur évolution.

Les SLP diffèrent de ceux vus dans la population générale par leur présentation clinique (58)(59)(60) . Les localisations extraganglionnaires sont très fréquentes : 69% des cas contre 24 à 48% dans la population générale. Parmi ces localisations, l'atteinte du système nerveux central (SNC) est fréquente : 28% contre 1%, volontiers localisé au cerveau et de façon multicentrique.

Le tractus digestifs est aussi une localisation habituelle du SLP des transplantés.

L'organe transplanté est envahi dans 18% des cas, de façon microscopique ou macroscopique.

La présentation clinique est variable allant d'une forme évocatrice de mononucléose infectieuse à une forme tumorale ou une forme infiltrative.

La symptomatologie de la forme tumorale est fonction de la localisation du processus expansif et de ses rapport avec les structures adjacentes. Les atteintes digestives tumorales sont fréquentes, responsables de perforations digestives.

La forme infiltrative peut être responsable d'une infiltration

polyviscérale diffuse, avec une évolution sub aiguë à aiguë caractérisée par un tableau de défaillance polyviscérale fébrile. Cette forme présente un piège diagnostic avec un diagnostic de rejet souvent avancé un premier. Cette forme infiltrative peut être localisée uniquement au greffon.

IV. SLP LOCALISES AU GREFFON RENAL

L'atteinte du greffon par un SLP varie en fonction des études. Elle est estimée à 17% par Nalesnik (50), 18% par Penn (58)(59)(60), 33% pour les 25 cas revus par Cohen (9) et 14,2% par Opelz (53).

1. Etude multicentrique française sur les SLP localisés au greffon rénal

Renoult et Kessler (64) ont réalisé une étude multicentrique afin d'apprécier l'incidence, le profil et le devenir des SLP localisés au transplant. Cette étude a porté sur 16755 transplantations rénales réalisées dans 32 centres français, 16 cas de SLP localisés au greffon rénal ont été diagnostiqués entre 1952 et 1993, et 15 ont pu être étudiés.

1.1 Présentation clinique

L'âge moyen des patients était de 44 ans (de 19 à 67 ans), comprenant 8 hommes et 7 femmes. Il s'agissait d'une première transplantation chez 14 patients et d'une deuxième transplantation chez un patient.

Le diagnostic de SLP a été précoce survenant dans la première année de greffe dans 12 cas, un patient a présenté un SLP très tardif, 12 ans après transplantation.

Les signes de découverte du SLP ont été la fièvre et l'insuffisance rénale.

De façon contemporaine à leur pathologie, 5 patients ont présenté une infection virale ou bactérienne : 1 infection herpétique, 2 infection à cytomégalovirus, 1 infection urinaire et 1 septicémie à moraxella.

1.2 Examen d'approche diagnostic : l'échographie

L'échographie du greffon a été réalisée dans 10 cas. Celle-ci a montré une masse de la région hilare dans 5 cas, une dilatation des voies excrétrices dans 4 cas, une masse tumorale dans le greffon dans 2 cas et un kyste au contact du greffon dans un cas.

1.3 Diagnostic histologique

Selon les circonstances de découverte le diagnostic histologique a été fait à partir de tissus variables. Dans 11 cas le diagnostic est porté par analyse histologique de pièce opératoire.

1.4 Modalités thérapeutiques et devenir

Transplantectomie et arrêt de l'immunosuppression ont été réalisés dans 9 cas. Certains patients, sans qu'il n'en soit précisé le nombre, ont été traités par chimiothérapie associant oncovin et/ou cyclophosphamide, prednisone, adriamycine, vincristine, vinblastine, bléomycine.

Quatre patients sont décédés, 3 dans un tableau de défaillance polyviscérale, le quatrième dans un tableau d'infections sur aplasie, les autres patients sont en vie avec un recul moyen de 28 mois (de 3 à 68 mois).

2. SLP se présentant comme un dysfonctionnement du greffon rénal : étude de Randhawa à propos de 9 cas (62)

Randhawa et coll (62), de l'université médicale de Pittsburg, a décrit 9 cas de SLP, se présentant initialement comme un dysfonctionnement du greffon rénal. Le nombre total de SLP après transplantation rénale a été de 25 depuis 1981, soit une incidence de 1%.

Les 9 cas décrits se sont tous présentés comme un dysfonctionnement du greffon, survenant avant 1 an de transplantation. Les biopsies rénales ont montré un rejet chez 7 patients et 6 patients ont reçu de l'OKT3.

Le diagnostic de SLP a été porté chez 3 patients par biopsie, pour les 6 autres, c'est l'analyse de la pièce de néphrectomie faite pour rejet irréversible, qui permis le diagnostic.

Sept des SLP étaient de phénotype B, 8 polymorphes et 1 monomorphe, 5 monotypies ont été mises en évidence.

Cinq patients sont vivants avec un recul de 41 à 99 mois, 3 en dialyse, 1 avec un greffon fonctionnel et 1 patient a été retransplanté, sans récurrence lymphoproliférative. Ce second greffon a été perdu à 7ans1/2 de transplantation, d'un rejet chronique.

Deux points essentiels sont à retenir :

- la néphrectomie ne doit pas être retardée si l'altération de la fonction rénale persiste.
- un rejet réfractaire doit attirer l'attention du pathologiste dans la recherche d'un SLP.

Randhawa décrit plusieurs points essentiels aidant à l'interprétation dans de tels cas :

1. le développement d'un SLP au sein de l'organe greffé se caractérise par l'apparition de nodules diffus constitués de cellules lymphoïdes sur un fond d'infiltration interstitielle diffuse évocatrice d'un rejet.
2. la présence de zones de nécrose survenant dans un contexte d'infiltration mononucléaire dense doit faire penser à un SLP sous-jacent.
3. les études immunohistochimiques montrent que la majorité des lésions lymphoprolifératives sont de type B, les infiltrats associés à un rejet comprennent essentiellement des cellules T.
4. Des atypies nucléaires ou des nécroses peuvent être absentes lors de SLP polymorphes. Dans ce cas, la recherche du génome EBV est essentiel pour permettre la différenciation avec un rejet.

V. SLP : INCIDENCE DE SURVENUE, INFLUENCE DES THERAPEUTIQUES IMMUNOSUPPRESSIVES

Au début de la transplantation, l'immunothérapie dite conventionnelle consistait en l'association de deux agents : l'azathioprine (voire exceptionnellement la cyclophosphamide), à des corticoïdes. Secondairement l'introduction de nouveaux agents immunosuppresseurs a donné lieu à un accroissement de certaines néoplasies par rapport à la population générale, dont les SLP.

Par une étude multicentrique réalisée sur plus de 50 000 transplantations (45 141 transplantations rénales et 7634 transplantations cardiaques) , Opelz et coll.(53) a pu estimer l'incidence de survenue des SLP, ainsi que les facteurs intervenant dans leur apparition.

Cette étude a colligé les données de certains centres de transplantation d'Europe et des Etats Unis entre 1983 et 1991.

Le taux de SLP était particulièrement élevé la première année de transplantation. Il est apparu que l'incidence des SLP, en transplantation rénale, est de 0,2% la première année. Passée la première année, l'incidence annuelle est de 0,04%.

Opelz a montré que quatre facteurs essentiels intervenaient, la première année, dans la survenue de ces SLP :

- le type d'organe transplanté
- l'origine géographique
- l'utilisation lors de l'induction initiale de SAL ou d'anticorps monoclonaux (OKT3)
- le maintien de l'immunosuppression par l'association CsA+AZA

Il semblerait qu'il n'existe pas d'interaction entre ces différents facteurs.

1. Type d'organe transplanté

Les SLP survenant dans les transplantations cardiaques, ont une fréquence plus élevée que dans les transplantations rénales : 17,9 contre 6,8% (p inférieur à 0,001). Le risque relatif estimé pour une transplantation cardiaque par rapport à une transplantation rénale est de 3,00.

L'explication à cette différence pourrait être que l'immunosuppression est plus agressive en transplantation cardiaque qu'en transplantation rénale, et ceci du fait de conséquences plus graves d'un rejet en transplantation cardiaque que rénale. Les taux résiduels de CsA à un an dans les deux groupes confirment cette hypothèse, avec une différence significative, à un an le taux résiduel de CsA en transplantation cardiaque est à 4,5 mg/kg/j contre 3,8 mg/kg/j en transplantation rénale (p<0,0001).

2. Origine géographique

Les SLP sont plus fréquents en Amérique du Nord qu'en Europe, aussi bien pour les greffes rénales que cardiaques, avec un risque relatif de 2,12.

A nouveau se détache le degré d'immunosuppression, avec à un an des taux résiduels de CsA significativement supérieurs en Amérique du Nord qu'en Europe : 3,98 mg/kg/j contre 3,86 mg/kg/j ($p = 0,02$).

3. immunosuppression d'induction

Les patients recevant soit du SAL soit de l'OKT3 en prophylaxie immunosuppressive, ont une incidence plus élevée de SLP, indépendamment du type d'organe transplanté ou de l'origine géographique, avec un risque relatif de 1,8 (53).

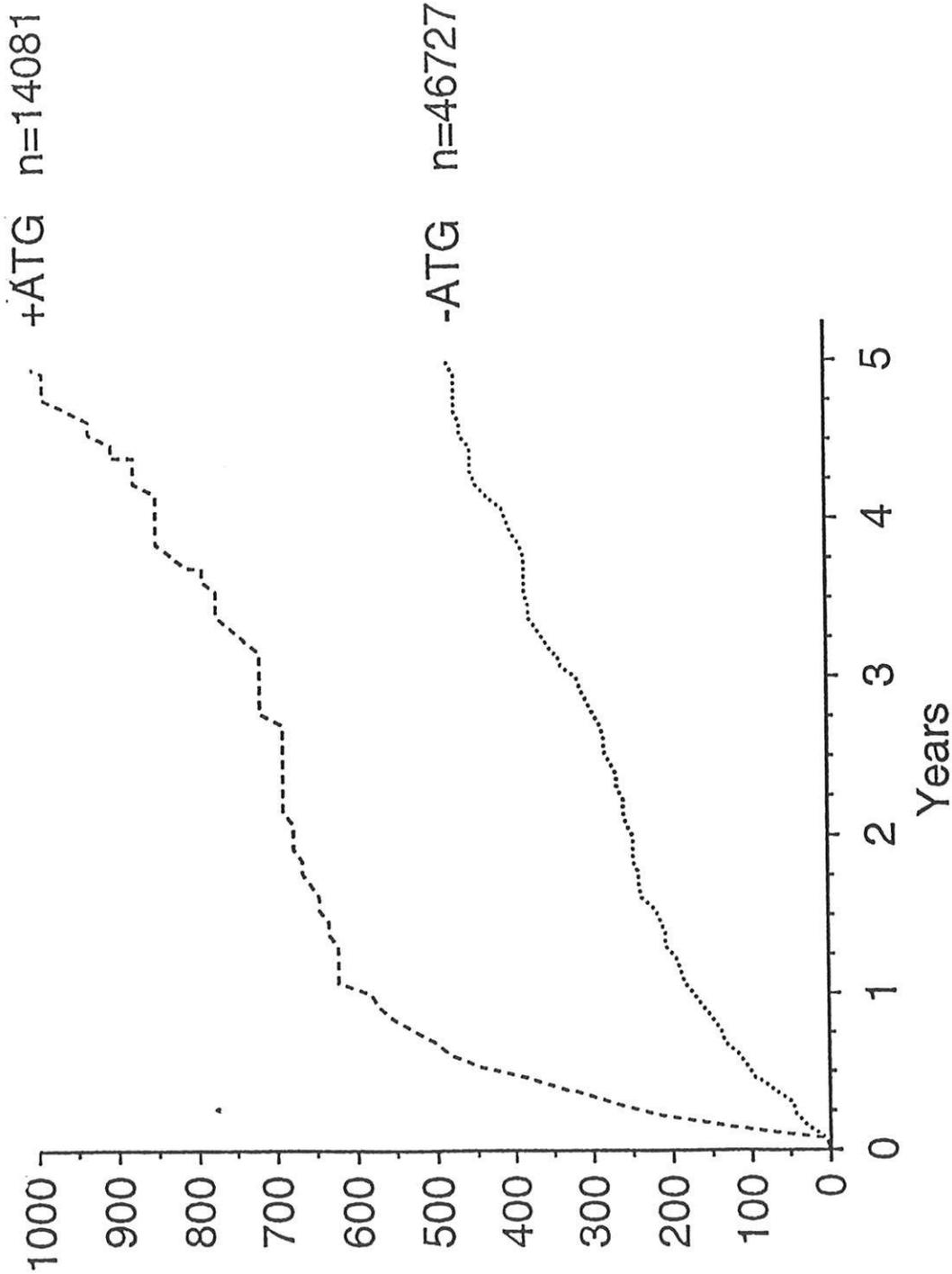
Ce taux est plus élevé avec l'utilisation d'OKT3 qu'avec le SAL. De son étude multicentrique, Opelz (53) dégage un point fondamental : il existe un risque accru de développer un SLP chez les patients recevant des anticorps antilymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux, avec une prédominance avec l'OKT3.

Les figures suivantes (fig n°5 et n°6) sont tirées de l'étude multicentriques d'Opelz (53). La Figure n°5 compare l'incidence cumulative des SLP des greffes d'organe traitées par CsA, des patients dont le traitement d'induction a compris ou non du SAL. L'incidence est significativement plus élevée dans le groupe qui a reçu du SAL.

La figure n° 6 compare l'incidence cumulative des SLP des patients sous CsA dont l'immunosuppression d'induction a compris ou non de l'OKT3. L'incidence est significativement plus élevée dans le premier groupe qui a reçu de l'OKT3.

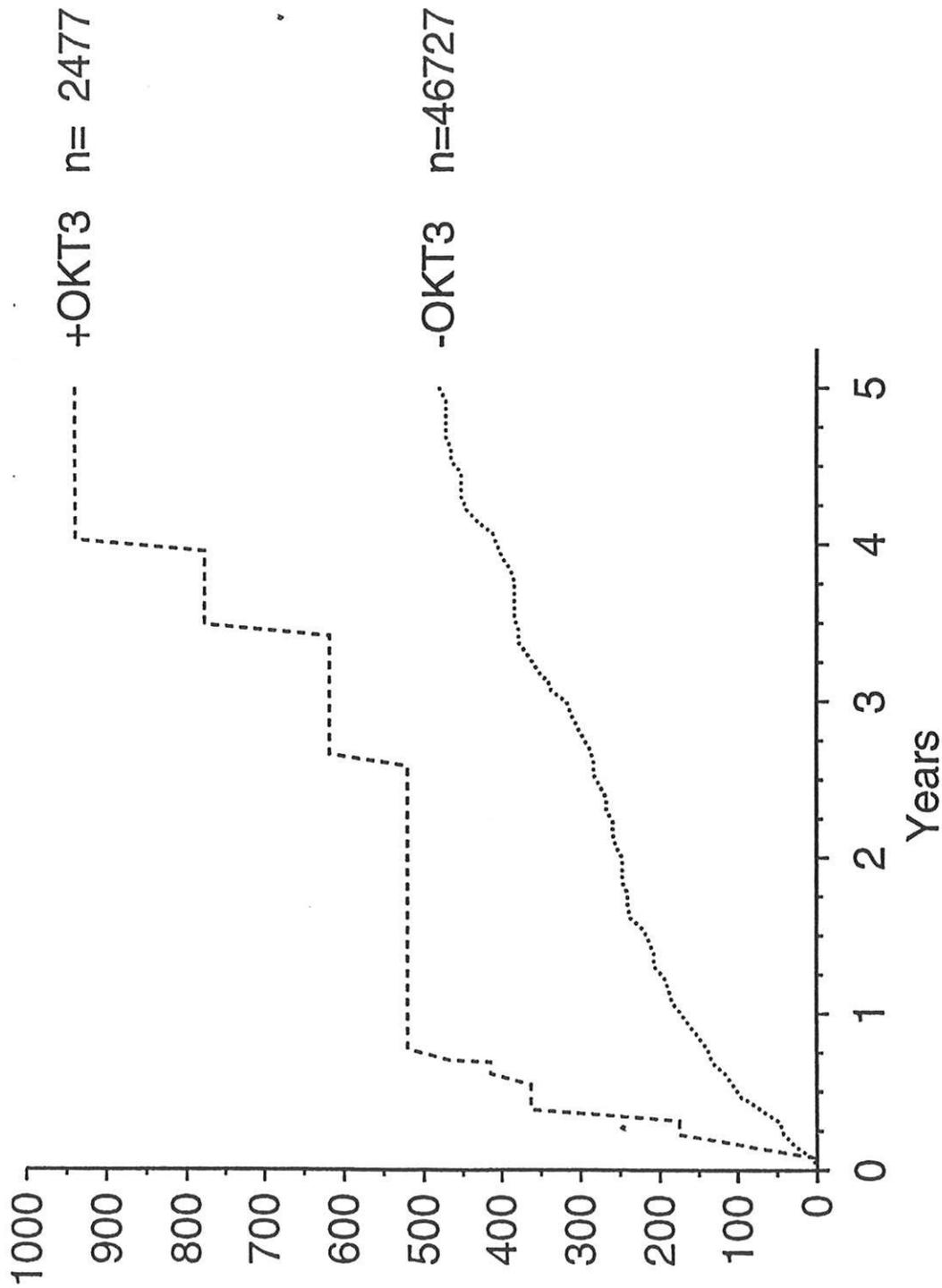
Un point essentiel se dégage de l'étude d'Opelz : Les sérums antilymphocytaires sont inducteurs de lymphomes.

Figure n° 5 : Incidence cumulative des SLP lors d'une induction par SAL(par 100000)



CTS K IDUCATG
MRT.* & (TX:82-95) ICD:200
TXN:1 & REL:C & CYP:Y & IOKT:P & IOKT:B
& GST>0 & (MAL:1 (MAL:2 & TXY<92)) & IICG:1

Figure n° 6 : Incidence cumulative des SLP lors d'une induction par OKT3
(par 100000)



CTS: K_IDUCOKT
MRT: * & (TX:82-95) ICD:200
TXN:1* & REL:C & CYP:Y & IALP:P & IALP:B
& GST:0 & (MAL:1 (MAL:2 & TXY<92)) & IICG:1

La capacité des sérums antilymphocytaires à éliminer certains sites d'action des lymphocytes et une immunosuppression excessive peuvent aboutir à des complications comme l'apparition de SLP. Cette hypothèse a été démontrée par Swinnen et al (76) ; il a apprécié le fait qu'une dose cumulative d'OKT3, excédant 75mg, pouvait être responsable de la survenue de SLP.

Il existe une corrélation inverse étroite entre la dose d'OKT3 et l'intervalle de temps pour l'apparition du SLP.

Cockfield et coll (8) ne décrit aucun cas de SLP précoces jusqu'en mars 1989. A partir de cette date, 44,4% des patients ont reçu du SAL en immunosuppression d'induction et 38,8% en ont reçu pour un rejet corticorésistant. Il décrit alors la survenue de 4 SLP, tous avaient reçu du SAL et les trois quarts de l'OKT3 pour un rejet.

Dans une autre étude, Cockfield (7) fait part de la survenue de 7 SLP chez 223 transplantations rénales. Tous les patients avaient reçu en immunothérapie d'induction du SAL de lapin, tous avaient présenté un épisode de rejet corticorésistant traité par OKT3

Une utilisation répétée ou prolongée d'anticorps antilymphocytaires, en induction ou pour le traitement d'un rejet, chez des patients sous trithérapie immunosuppressive représenterait le plus important facteur de risque dans le développement d'un SLP.

4. Maintien de l'immunosuppression (53)

L'association CsA + azathioprine accroît le risque de SLP. Le risque relatif estimé de leur utilisation simultanée est de 1,47. Par contre il n'existe pas d'augmentation d'incidence si la CsA est utilisée seule aux doses habituelles c'est à dire environ 5 mg/kg/j.

5. Facteurs de risque après 1 an de transplantation

Après un an de transplantation persiste un risque supérieur de survenue d'un SLP pour les transplantations cardiaques, par rapport aux transplantations rénales.

Il semblerait que l'incidence augmente avec l'âge, avec des risques relatifs suivants :

- de 0 à 19 ans : 0,44
- de 20 à 49 ans : 1,00
- de 50 et plus : 1 ;87

Il ne semble pas exister de différence significative, passé un an, entre l'origine géographique, le type de l'immunosuppression, l'utilisation de SAL ou d'OKT3 , ou le traitement des rejets par corticoïdes.

6. Ciclosporine et syndrome lymphoprolifératif

La forte incidence des néoplasies est souvent associée à une immunosuppression importante, comme il est vu en transplantation cardiaque ou les doses de CsA sont élevées. Cette notion même a été décrite initialement par Starlz (73), qui a montré une incidence élevée des SLP après introduction de CsA, avec une diminution de cette incidence lorsque le taux sanguin de CsA a pu être contrôlé, ce qui a permis l'utilisation de doses moindres de CsA (1). Calne et coll (3), ainsi que Ho et coll(41) montrent une diminution du taux de SLP lors de la réduction des doses de CsA ; le contrôle des taux sériques de CsA permet un meilleur contrôle de l'immunosuppression.

Cockburn a étudié le risque de survenue de néoplasie chez les patients traités par CsA (6), et ceci en compilant les données du Drug Monitoring centre de Sandoz et celles du PMS (post marking surveillance study), sur des événements survenant jusqu'à 7 ans après transplantation.

L'étude du PMS a commencé en 1982 et s'intéresse à plus de 5000 transplantations d'organe ayant reçu de la CsA. Celle-ci a montré que le risque total de développer une néoplasie, à l'exception des cancers du col utérin, dans les transplantations rénales traitées par CsA est supérieur au risque de survenue d'une néoplasie dans la population de patients non transplantés. Mais l'incidence des SLP des patients sous CsA est comparable à celle des patients sous immunosuppression conventionnelle par AZA et prednisone.

Le délai d'apparition des SLP des patients sous CsA est plus court par rapport à celui des patients sous immunosuppression conventionnelle (6)(9). Il apparaît une différence dans la localisation de ces SLP, en fonction de l'immunosuppression utilisée. Vingt quatre pour cent des SLP des patients traités par CsA, sont localisées au tractus digestif, 15% sont en des sites multiples et seulement 4% touchent le SNC. Ceci s'oppose aux patients sous immunosuppression conventionnelle, pour lesquels 75% de ces troubles atteignent le SNC (6).

Ryffel a apprécié le potentiel carcinogénique de la CsA (67).

Pour le développement d'une néoplasie sous immunosuppression, deux mécanismes doivent être considérés :

- un effet direct de l'agent immunosuppresseur sur la réplication de l'ADN
- un effet indirect sur la régulation cellulaire comprenant un contrôle hormonal, métabolique et immunologique

Les stéroïdes, les anticorps antilymphocytes et la CsA n'ont pas d'effet direct sur l'ADN. Du fait du rôle important de la surveillance immunologique, il n'est pas étonnant que la CsA soit associée à une incidence accrue d'infections virales, ainsi que des tumeurs d'origine virale et des néoplasies.

La CsA à de fortes doses, inhibe les mécanismes immunologiques de défense de l'individu. Elle n'est pas responsable elle même de SLP mais permet le développement d'infection virale à l'origine des lymphoproliférations.

7. Conclusion

- La première année de transplantation, l'incidence des SLP est 20 fois supérieure à celle de la population générale, elle est à 0,2%, passé un an cette incidence est à 0,04% par an (53). L'incidence globale est estimée à 1% par l'étude multicentrique d'Opelz (53)
- une forte immunosuppression augmente le risque d'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif.
- Les sérums antilymphocytaires sont inducteurs de SLP, et de façon proportionnelle à leur dose cumulative.
- Il existe une dépendance entre le degré d'immunosuppression et le développement d'un syndrome lymphoprolifératif, qui n'est pas seulement définie par une dose propre d'immunosuppresseur mais aussi par l'association entre plusieurs agents. Ainsi une sur-immunosuppression, qu'elle soit consécutive à une forte dose d'un agent immunosuppresseur ou secondaire à l'action combinée de plusieurs drogues immunosuppressives, aboutit à une augmentation d'incidence des SLP.
- L'incidence des SLP n'est pas accrue lors d'un traitement par CsA, lorsque l'immunosuppression induite par cette drogue est contrôlée. Par contre les caractéristiques de ces SLP sont modifiées : ils surviennent de façon plus précoce et leurs localisations diffèrent.

VI . STIMULATION ANTIGENIQUE CHRONIQUE DU GREFFON ET SLP

La stimulation antigénique chronique réalisée par le greffon a été proposée comme étant un facteur contributif au développement de SLP (46).

L'administration continue d'antigènes étrangers à un animal est responsable d'une augmentation d'incidence de lymphomes chez celui-ci (57). La stimulation chronique des tissus lymphoïdes peut entraîner une hyperplasie voire une néoplasie. L'incidence importante des SLP chez les transplantés d'organe peut être en rapport avec la présence chronique du greffon et de ses antigènes d'histocompatibilité (57).

Cette hypothèse est avancée par Opelz (53). Selon lui, le degré d'immunosuppression ne semble pas être la seule explication à l'incidence élevée des SLP en transplantation d'organe. Pour cela il se base sur le fait qu'il existe des localisations préférentielles des SLP en fonction du type d'organe transplanté. La localisation au cœur ou au poumon est fréquente en transplantation cardiaque. La localisation au greffon rénal se voit dans 14,2% des transplantations rénales. Cette localisation au greffon rénal est estimée à 17% par Nalesnik (50), 18% par Penn (58)(59)(60) et 33% par Cohen (9).

Une réaction immunitaire locale contre le greffon peut induire un processus de transformation cellulaire aboutissant au développement d'un SLP et expliquerait pourquoi le greffon est atteint en priorité.

Il a été émis l'hypothèse que les lymphocytes du donneur, acquis lors de la transplantation, pouvaient être responsables du développement de telle tumeur (42)(48)(50). Les lymphocytes du donneur, infectés par l'EBV, seraient capables de proliférer de façon incontrôlée du fait de la diminution de l'activité des cellules T cytotoxiques (26).

La plupart des études appréciant l'origine des lésions lymphoprolifératives ont été réalisées lors de greffe de moelle, avec la mise en évidence de l'origine fréquente des cellules du donneur dans la lymphoprolifération.

La transplantation rénale est associée à un transfert de lymphocytes B, biologiquement actifs. Ces lymphocytes peuvent être à l'origine d'une transformation maligne aboutissant au développement d'un SLP. C'est à partir de cette hypothèse que Hjelle (36) a décrit la survenue d'un SLP de haut grade, ayant débuté au sein du greffon rénal. L'étude de l'ADN a révélée que le tissu lymphoprolifératif avait pour origine les cellules du donneur. Cette lésion lymphoproliférative ne portait pas le génome à EBV.

L'origine possible des SLP, en transplantation d'organe, a été appréciée Weissmann (79). 11 cas de SLP survenant au Massachusetts general Hospital ont été étudiés. 10 des 11 SLP avaient pour origine le receveur.

Chadburn et coll (4) confirment ces données. Un groupe hétérogène de 18 SLP a été étudié. Sur 18 SLP, l'étude en biologie moléculaire du polymorphisme

de restriction a montré une identité entre les lésions lymphoprolifératives et des tissus non atteints de 14 patients et/ou des traits totalement différents entre les lésions lymphoprolifératives et les tissus de 10 des donneurs. Chadburn a conclu que la majorité des SLP, survenant après transplantation d'organe, étaient développés à partir des cellules du receveur et non du donneur.

L'étude du polymorphisme génétique de la prolifération lymphoïde permet donc de connaître l'origine du SLP. Une méthode plus simple est la détermination par hybridation in situ du type mâle ou femelle de la prolifération lymphoïde, à l'aide de sonde du Y. Cette méthode n'est bien sûr réalisable qu'à la condition que donneur et receveur soient de sexes différents, ainsi la détermination de l'origine masculine ou féminine du SLP permet de dire si il provient du donneur ou du receveur. La détermination du caractère masculin ou féminin d'un SLP lorsque donneur et receveur sont de sexe différent ou l'étude en biologie moléculaire du polymorphisme génétique , permettent d'apprécier l'origine d'un SLP. Ainsi les SLP survenant après transplantation d'organe se développent le plus fréquemment à partir des cellules du receveur et ceci indépendamment de leur présentation clinique, de leur présentation histologique (4).

VII. LE VIRUS D'EPSTEIN- BARR ET SLP

1. introduction

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), est un virus de la famille des herpèsviridae. Il infecte plus de 90% de la population adulte. Lors de la primo-infection il se réplique dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et induit l'activation et la prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés. Ultérieurement il persiste toute la vie dans l'organisme à l'état latent dans les lymphocytes B et est excrété dans la salive à des taux faibles, de façon intermittente.

L'EBV peut causer 2 types d'infection cellulaire :

- une infection productive avec répllication virale, libération de particules virales matures par la cellule infectée et aboutissant à la mort cellulaire
- une infection non productive dans laquelle le virus est incorporé et se réplique dans la cellule infectée ; il reste dans un état latent dans les cellules B infectées

In vivo, l'EBV possède un double tropisme pour les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx. In vitro, les lymphocytes B infectés établissent des lignées continues et sont immortalisés.

Des mécanismes complexes sont mis en jeu lors d'une affection liée à l'EBV dont la compréhension nécessite la connaissance du cycle viral *in vitro* et *in vivo*.

2. EBV : moyens d'étude

Le diagnostic d'une infection à EBV repose soit sur la mise en évidence directe du virus ou de ses composants soit sur des méthodes indirectes.

2.1 Les méthodes sérologiques

Elles détectent les anticorps dirigés contre les protéines VCA (antigène de capsid virale), EA (antigène précoce, EA-D : diffus, EA-R : restrictif) et EBNA (antigène nucléaire), ce qui permet de différencier une infection primaire, d'une infection ancienne ou d'une réactivation.

L'infection primaire est définie sérologiquement par (32):

- l'apparition précoce d'anticorps anti VCA de type IgM, et leur diminution ultérieure jusqu'à des taux non détectables.
- l'apparition des anticorps anti VCA type IgG, qui dans quelques cas continuent d'augmenter et persistent toute la vie.
- une apparition passagère des Ac anti -EA type D dans 80% des cas.

- l'absence d'Ac anti-EBNA pendant la phase aiguë de l'infection, son apparition des mois après et sa persistance toute la vie.

Une réactivation est définie par (32)(37):

- l'absence d'Ac anti-VCA type IgM
- un taux d'Ac anti-VCA type IgG quatre fois plus élevé que dans les sérologies précédentes
- apparition d'Ac anti-EA type IgM
- la préexistence d'Ac anti-EBNA positif

Une infection ancienne est définie par (32) :

- l'absence d'Ac anti-VCA type IgM
- un titre inchangé d'Ac anti VCA type IgG
- absence d'Ac anti-EA
- présence inchangée du titre d'anti-EBNA

Chez les patients immunologiquement compromis, ces réponses sérologiques peuvent être anormales. Les causes en sont mal établies, mais il apparaîtrait que les titres d'Ac dirigés contre le VCA et EA ont tendance à augmenter alors que les Ac anti-EBNA tendent à diminuer (35).

Evolution des anticorps anti-EBV

Spécificité	Période d'apparition lors d'une MNI	persistance	commentaires
VCA Ig M	lors des signes cliniques	1-2 mois	indice d'infection primaire
VCA Ig G	lors des signes cliniques	toute la vie	corrélé à la gravité d'une MNI
EA D	pic à 3-4 semaines	3-6 mois	indice de réactivation
EA R	plusieurs semaines après	qlq mois ou années	-
EBNA	3 à 6 semaines après	toute la vie	

MNI : mononucléose infectieuse.

2.2 Méthodes directes

Elles consistent en la mise en évidence des antigènes viraux au sein des biopsies tissulaires.

La mise en évidence des acides nucléiques peut se faire soit par :

- Southern blot avec détection du génome viral, de l'état épisomal ou linéaire de l'ADN viral, de la clonalité de l'EB
- Hybridation in situ avec détection de l'ADN viral, des ARN messagers (EBERs), identification de la cellule infectée
- PCR ADN avec détection du génome viral

La détection des antigènes viraux se fait soit par :

- Western blot avec étude de l'expression des protéines virales

- Immunohistochimie avec étude de l'expression des protéines virales, identification de cellule infectée et analyse morphologique.

3. Cycle viral in vitro

L'EBV se fixe sur la membrane cellulaire du lymphocyte B par interaction entre une glycoprotéine virale (gp350/220) et la molécule CD21, récepteur des fractions C3d et C3g du complément. Il y a fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale. La fixation de l'EBV sur son récepteur active le lymphocyte B. Après pénétration du virus dans la cellule s'établit une phase de latence où l'EBV persiste sous forme d'un épisode. Durant cette phase de latence, un certain nombre de protéines virales sont exprimées afin de maintenir le virus sous forme épisomale et permettre la transformation des lymphocytes B (9).

3.1 Phase de latence

Lors de cette phase de latence un certain nombre de gènes sont exprimés.

Dans le cas où tous les gènes sont exprimés on trouve alors :

- 6 protéines nucléaires : EBNA 1, 2, 3A, 3B, LP et 3C (Epstein-Barr nuclear antigens)
- 3 protéines membranaires : LMP1, LMP2A/2B (latent membrane proteins)
- 2 ARN non codants : EBER1 et EBER2 (EBV encoded small RNAs)

- EBNA2

Elle est la première protéine exprimée après pénétration du virus dans la cellule. En coopération avec LMP, elle joue un rôle dans l'immortalisation et la transformation cellulaire (9)(10), elle induit l'expression du CD23, antigène d'activation des cellules B (78).

- EBNA1

Elle assure le maintien du génome sous forme épisomale (63).

- LMP1

Elle augmente l'expression des molécules d'adhésion non spécifiques. Dans les lymphocytes B, elle induit l'expression du proto-oncogène bcl2 et protégerait les cellules infectées de l'apoptose (78).

L'étude de biopsies de patients atteints de SLP montre que le génome à EBV est maintenu dans les cellules sous forme d'épisome et qu'au moins trois antigènes de transformation cellulaire sont exprimés. Il existe des différences d'expression dans le type d'antigène (9).

EBNA2 et LMP1 sont détectés chez les patients immunodéprimés lors de transplantation de moelle ou chez les patients porteurs du virus HIV. EBNA1 et EBNA2 sont détectés au sein des tissus de patients transplantés rénal, cardiaque, cœur-poumon ou porteur du HIV. Les biopsies des patients atteints de lymphome de Burkitt contenant le génome à EBV, expriment EBNA1 mais très peu voire

pas EBNA2 ou LMP. De même les biopsies tissulaires des patients présentant un carcinome nasopharyngé porteur du génome à EBV, expriment EBNA1, de façon variable LMP1 mais n'expriment pas EBNA2. Alors qu'au moins trois antigènes de transformation cellulaire du virus EBV sont exprimés au sein des tissus des patients ayant un SLP, deux de ces gènes (impliqués dans la transformation et l'immortalisation cellulaire) sont habituellement non exprimés au sein des autres tumeurs associées à l'EBV (lymphome de Burkitt et carcinome nasopharyngé). De plus l'expression de l'antigène d'activation des cellules B, CD23, et les molécules d'adhésion cellulaire, ICAM1 et LFA3, sont détectés dans la plupart des patients porteurs d'un SLP. En contraste au sein des tissus des lymphomes de Burkitt, l'expression du CD23, ICAM1 et LFA3 est diminuée (9).

Ainsi les lignées cellulaires immortalisées par l'EBV réalisent au sein d'un SLP des lignées lymphoblastoïdes, elles peuvent être productrices de particules virales. On parle de latence de type III (66). Les lignées issues du lymphome de Burkitt sont non productrices de particules virales et n'expriment pas de marqueurs d'activation. On parle de latence de type I (66).

Ceci peut avoir un intérêt thérapeutique si l'on considère que le développement d'un SLP lié à l'EBV comprend un stade prolifératif prédominant, induit par cet EBV.

3.2 Cycle lytique

C'est l'expression d'une protéine transactivatrice ZEBRA qui permet l'entrée en phase lytique et la production virale. La régulation de l'expression de cette protéine semble être la clé du passage de la latence à la production virale. La détection des anticorps anti-ZEBRA permet le diagnostic d'une réactivation virale, de façon plus sensible que la sérologie classique (41). Cette méthode n'est pas réalisée à Limoges.

Le cycle de multiplication du virus dans la cellule correspond à l'apparition successive de différents groupes d'antigènes viraux :

- Ag EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen)
- Ag EA (Early Antigen)
- Réplication de l'ADN viral
- Ag VCA (Viral Capsid Antigen) et virions

4. Cycle viral in vivo . Immunité à EBV

Les lymphocytes B infectés sont activées et prolifèrent de façon polyclonale. Chez l'individu immunocompétent cette lymphoprolifération est contrôlée par les réponses immunitaires antivirales. Celles-ci mettent en jeu à la fois les réponses humorales et cellulaires ainsi que la sécrétion de lymphokines comme l'interféron gamma.

La réponse immunitaire humorale semble limiter la production de virions. Les anticorps sont dirigés contre les protéines nucléaires et de capsid (9).

La réponse cellulaire est dirigée contre les antigènes nucléaires et de membrane. Elle semble jouer un rôle plus important que l'immunité humorale dans la régulation de la prolifération des cellules infectées. Elle implique les cellules natural killer (NK) puis les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, spécifiques de l'EBV pour assurer le contrôle de la prolifération des lymphocyte B infectés. Certaines études récentes indiqueraient que les cellules cytotoxiques T peuvent détruire les cellules exprimant les protéines virales EBNA2, EBNA3A et LMP1 (9). Quant aux cellules NK, il est possible qu'elles jouent un rôle dans la prévention d'une réactivation à EBV en tuant les cellules infectées au moment ou elles quittent la phase de latence et entre en phase réplivative(32).

Le développement d'une immunité spécifique à l'EBV a été étudiée in vitro et in vivo. Des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV ont été détectés dans le sang des individus présentant une mononucléose infectieuse. Le facteur le plus important dans le contrôle d'une prolifération de cellules B, EBV induite, semble être la capacité à générer ces lymphocytes Tc, spécifiques de l'EBV (32). Une détérioration de la réponse normale de ces cellules T est associée à une prolifération incontrôlée de cellules B.

Dans une étude initiale menée par Moss et coll. (49), des lymphocytes d'individus normaux EBV séronégatif et EBV séropositif, ont été infectés par EBV et mis en culture. Pour le sujet séropositif, il y eu une réactivation de la

mémoire des cellules T cytotoxiques et régression de la prolifération des cellules B, EBV induite. Pour le sujet séronégatif, cette mémoire était absente, et la culture de cellules infectées par EBV a abouti à une lignée cellulaire lymphoblastoïde EBNA-positif.

Une immunité cellulaire antérieure est probablement un facteur important de surveillance immunitaire, contre les réactions de l'EBV *in vivo* (32).

5. Prolifération cellulaire

Les drogues immunosuppressives, utilisées pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe autorisent la croissance, sans contrôle immunitaire des lymphocytes B infectés par l'EBV.

L'adjonction de CsA, *in vitro* dans les cultures de lymphocytes infectés par EBV, est marquée par une suppression d'activité de ces cellules T à mémoire et favorise le développement de ces cellules infectées (2).

Des études confirment *in vivo* ces données. Crawford et coll (16)(17) ont montré que les lymphocytes des greffés rénaux, recevant de la CsA, étaient incapables d'entraîner une régression des cellules B infectées par l'EBV. Celui-ci a rapporté ultérieurement (15), chez 6 patients traités par une dose moindre de CsA (inférieure à 10mg/kg/j), une régression chez 5 des patients.

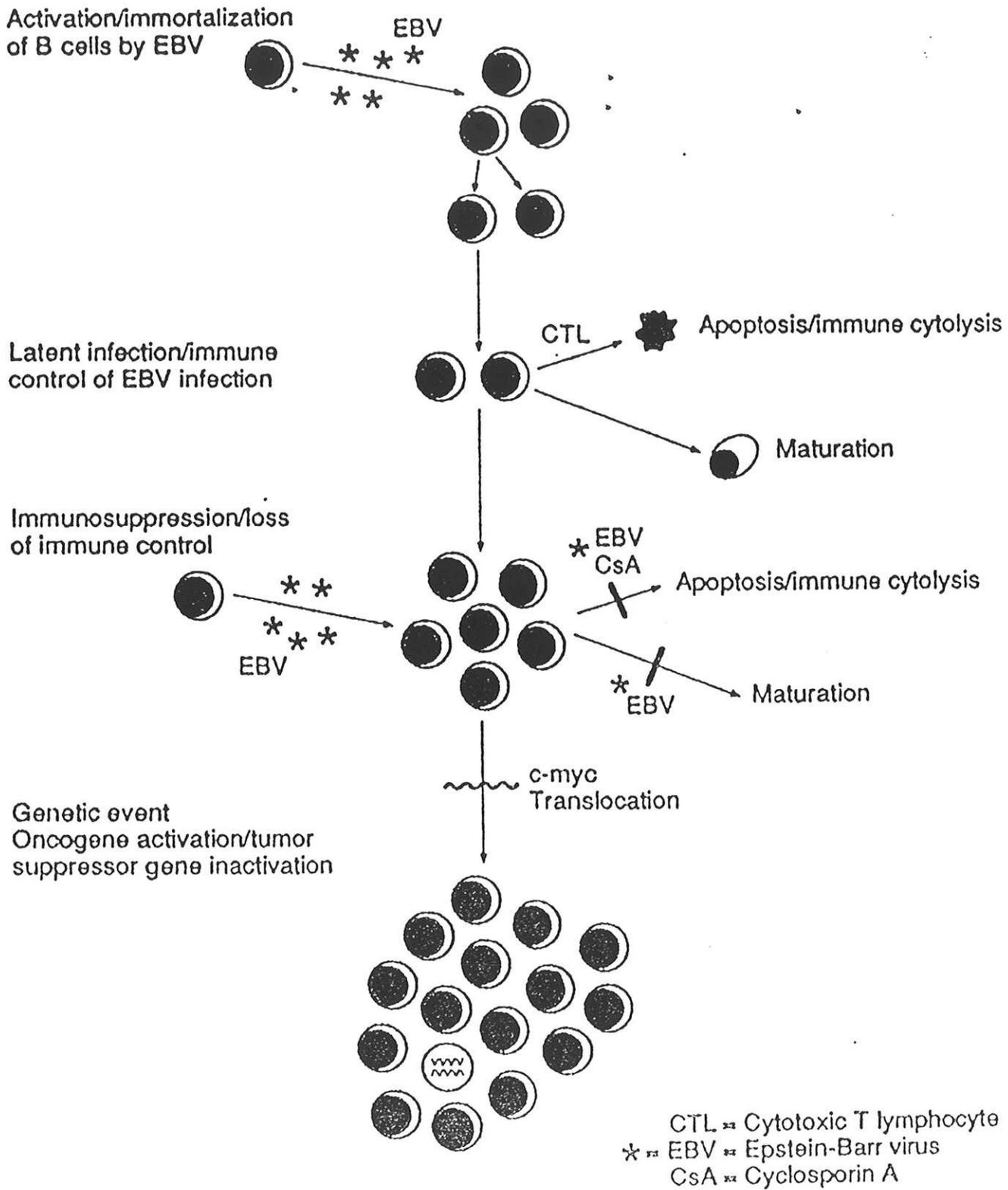
La figure n° 7 extraite de l'article de Graig (28) schématise de façon hypothétique la pathogénèse d'un SLP porteur du génome à EBV. La formation des SLP peut être simplifiée en trois étapes.

La première étape consiste en l'infection des lymphocytes B par le virus EBV et le passage en phase de latence de celui-ci. Il existe un équilibre entre les cellules infectées en phase de latence, le passage en cycle lytique et la destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques. Une perturbation du système immunitaire, comme celle induite par un traitement immunosuppresseur, atteint cet équilibre. L'expression des protéines de latence LMP1 et EBNA2 contribue à la prolifération lymphoïde, à l'activation et la prolifération des cellules B.

La deuxième étape est marquée par la progression de cette prolifération sans contrôle du système immunitaire.

Cette prolifération provoquée par l'EBV et non contrôlée accroît le risque de survenue d'un événement génétique qui transforme de façon irréversible cette prolifération en une prolifération maligne.

Figure 7 : Schéma hypothétique de la pathogénèse des SLP liés à EBV



VIII. SLP : ANATOMOPATHOLOGIE

Les SLP se caractérisent par de nombreuses anomalies histopathologique, phénotypique, génotypique et l'association à l'EBV. Les lésions vont d'une prolifération polymorphique, polyclonale présentant beaucoup de traits similaires à une infection mononucléosique, à des lésions monomorphiques monoclonales habituellement de type B, qui remplissent les critères d'un lymphome non hodgkinien. Plusieurs classifications sont apparues témoignant d'un groupe histologique très hétérogène, source de confusion..

1. Histopathologie : description générale

L'aspect histologique du syndrome lymphoprolifératif, au sein des adénopathies, est caractérisé par un effacement complet de l'architecture par une lésion invasive (25). Cette lésion invasive est caractérisée par une infiltration de la paroi des vaisseaux, des travées fibreuses et de la capsule ganglionnaire ainsi que des atteintes extraganglionnaires (75).

L'architecture peut être préservée, infiltrée de cellules (25). Cet aspect est similaire à celui des adénopathies des patients atteints de mononucléose infectieuse.

Les lésions apparaissent polymorphiques, comme une hyperplasie ganglionnaire diffuse ou semblent plus monomorphiques, comme dans un

lymphome non hodgkinien ; parfois se mélangent des lésions polymorphiques et monomorphiques (75).

Il peut y avoir des nécroses extensives voire de larges zones de nécrose confluentes (25)(50), comme dans certaines mononucléoses infectieuses.

Dans les cas extrêmes la prolifération diffuse est faite d'un nombre variable d'immunoblastes, associés à de larges cellules lymphoïdes, à de petits lymphocytes et à des cellules plasmacytoides(25). Les mitoses sont souvent nombreuses et les nécroses cellulaires fréquentes(75). De larges cellules lymphoïdes non immunoblastiques présentent une dispersion de leur chromatine et de nombreux nucléoles, ressemblant à des centroblastes et les petits lymphocytes peuvent avoir des aspects nucléaires similaires à des centrocytes. Leur présence semble importante pour différencier un syndrome lymphoprolifératif d'une hyperplasie réactive non spécifique (34).

2. Etude immunophénotypique

Les proliférations de cellules B représentent 86% des lésions lymphoprolifératives (59). La clonalité des cellules B a été déterminée par la mise en évidence de restriction à des chaînes légères, kappa ou lambda. Quelque soit la technique utilisée, le caractère monoclonal n'est pas requis pour le diagnostic de SLP, mais peut avoir un intérêt pronostic (75). Une population

polyclonale et monoclonale peuvent être présentes au sein d'un même SLP ou en deux sites différents de cette prolifération (75).

3. Classification histologique des SLP post transplantation

Les SLP ont été décrits par Frizzera (25), Hanto et coll (33). Sur la base de leur expérience à l'université du Minnesota, Hanto et Frizzera (32) ont établi une classification des SLP. Les lymphoproliférations chez le sujet transplanté représentent un spectre clinique et biologique allant du syndrome mononucléosique à la masse tumorale solide, de l'hyperplasie polymorphe bénine de cellules B au lymphome immunoblastique. Frizzera et Hanto ont suggéré que le dénominateur commun à toutes ces lésions était un processus réactionnel, l'EBV pouvant représenter ce facteur. Les atypies nucléaires, les nécroses diffuses, les anomalies cytogénétiques dénotaient du développement d'une réelle pathologie maligne. Ces arguments laissent penser que c'est l'évolution dans le temps qui aboutit au passage de la forme réactionnelle à la forme maligne proprement dite. Ainsi Frizzera et Hanto ont établi une classification basée sur l'aspect morphologique des cellules, leur immunophénotypage à la recherche de clonalité, et la recherche d'anomalies cytogénétiques. Ces caractéristiques sont corrélées à des présentations cliniques dont le spectre va d'une infection type mononucléose à une masse tumorale. Cette classification est résumée dans le tableau suivant n° 3 .

Les lésions progressent de l'hyperplasie polymorphique diffuse de cellules B, dépourvue d'atypie cellulaire ou de nécrose, polyclonale, sans anomalies cytogénétique et qui s'associe cliniquement à un syndrome mononucléosique, au lymphome malin immunoblastique fait d'une prolifération monomorphe de grandes cellules immunoblastiques, monoclonale et présentant des anomalies cytogénétiques. Cette forme s'associe à une masse tumorale maligne.

En fonction du type clinique et histologique il est possible d'évaluer de façon empirique la réponse au traitement, comme il est décrit dans le tableau n°

1.

	HISTOLOGIE	CLONALITE	ANOMALIES CYTOGENETIQUES	TRAITEMENT
<p>LYMPHOPLIFERATION BENIGNES (Polymorphe diffuse B cell, hyperplasia)</p>	<p>* Hyperplasie diffuse de cellules B (différenciation) * Pas d'atypie cellulaire * Pas de nécrose</p>	<p>POLYCLONAL</p>	<p>TOUJOURS ABSENTES</p>	<p>100% de réponses favorables sous ACICLOVIR + N IS</p>
<p>LYMPHOPLIFERATIONS INTERMEDIAIRES (Early Malignant Transformation)</p>	<p>* Prolifération lymphoïde diffuse polymorphe * Atypie cellulaire * Nécrose</p>	<p>POLYCLONAL ou OLIGOCLONAL</p>	<p>parfois présente</p>	<p>50 % de réponses favorables avec IS + ACYCLOVIR</p>
<p>LYMPHOPLIFERATIONS MALIGNES POLYMORPHES MONOCLONALES (Malignant monoclonal lymphoma)</p>	<p>Idem</p>	<p>MONOCLONAL</p>	<p>présente très souvent</p>	<p>- Antiviraux } - Arrêt IS } ≈ 10 % Radiothérapie Chirurgie Chimiothérapie</p>
<p>LYMPHOME MALIN IMMUNOBLASTIQUE (Immunoblastic sarcoma)</p>	<p>Prolifération monomorphe de grandes cellules immunoblastiques</p>	<p>MONOCLONAL</p>	<p>présente</p>	<p>Idem</p>

Graig et coll (28) ont établi une classification simplifiée des SLP. Ils y proposent uniquement deux catégories morphologiques : les SLP polymorphiques et les SLP monomorphiques, ce qui permet de prédire de façon empirique une éventuelle évolution favorable après diminution de l'immunosuppression en fonction du type histologique. Cette classification est présentée dans le tableau n° 4.

Selon Graig, les organes transplantés peuvent développer des hyperplasies lymphoïdes similaires à celles vues chez les patients immunocompétents. Certaines proliférations lymphoïdes atypiques se caractérisent, au plan microscopique par des atypies cellulaires. Chez des patients immunocompétents le diagnostic de malignité serait porté. Dans le cas de l'immunosuppression des transplantations, le terme de lymphome malin doit être évité, car elles sont susceptibles de disparaître à la diminution de l'immunosuppression.

Cytogénétique				
Morphologie proposée par Frizzéria (25)	Morphologie simplifiée	RGIg	c-myc	Evolution empirique
hyperplasie non spécifique réactive	hyperplasie réactive typique	-	-	répondent spontanément
hyperplasie diffuse polymorphique de cellules B	SLP polymorphique	+ / -	-	répondent fréquemment à la diminution TTT
lymphome polymorphique diffus de cellules B		+ / -	-	
sarcome immunoblastique	SLP monomorphique	+	+	peu de réponse à la diminution de l'immunosuppression

Tableau n° 4 : Classification des SLP survenant après transplantation. Graig(28)

RGIg : réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines
 c-myc : réarrangement du c-myc

Le réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines correspond à l'étude des réarrangements d'ADN qui caractérise l'assemblage des gènes des récepteurs à l'antigène des cellules B ou T. Les recombinaisons d'ADN ou réarrangement créent des marqueurs génotypiques spécifiques de chaque cellule, permettant la mise en évidence d'une expansion clonale (65).

IX . TRAITEMENTS DES SLP

La prise en charge thérapeutique dépend essentiellement de la présentation clinique : forme mononucléosique, forme tumorale diffuse, forme tumorale localisée au greffon, ainsi que du type histologique. Quelques soient les formes de présentation, un point essentiel et commun à toutes les séries est la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression. Chimiothérapie, acyclovir, exérèse chirurgicale, gammaglobuline sont ensuite diversement utilisés dans les séries publiées, sans qu'aucune d'entre elles ne semble plus bénéfique, avec un taux de mortalité élevé.

1. Diminution de l'immunosuppression

La diminution de l'immunosuppression est importante et mise en avant par beaucoup d'auteurs. Ainsi Cockfield (8), Morrison (48), Swinnen (77), Leblond (43), Randhawa (62), Hanto (34) ont tous diminué ou arrêté l'immunosuppression dès le début de la prise en charge thérapeutique. Elle permet à elle seule la guérison de certains SLP.

2. Chimiothérapie

Les premières publications faites sur l'utilisation des chimiothérapies dans le traitement des SLP post transplantation ont révélées un taux d'échec et de mortalité élevés (51). Depuis cette date l'utilisation des chimiothérapies dans le traitement des SLP est mal considérée.

Les chimiothérapies sont utilisées dans le traitement des SLP se présentant comme des formes tumorales souvent diffuses caractérisées par des localisations multiples. Ces SLP sont, la plupart du temps, des proliférations malignes définies d'après la classification d'Hanto et Frizzéria comme des proliférations lymphoïdes monomorphes de cellules B, des lymphomes immunoblastiques.

Les chimiothérapies utilisées dans les différentes séries sont des chimiothérapie lourdes, habituellement utilisées dans le traitement des lymphomes non Hodgkiniens de haut grade.

Morrison (48) décrit l'utilisation des chimiothérapies suivantes : CHOP (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prédnisone), CHOP-bléomycine, COMLA (cyclophosphamide-vincristine-méthotrexate-leucovorin-cytosine arabinoside), CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone), M-BACOD (méthotrexate-leucovorin-bléomycine-doxorubicin-cyclophosphamide-vincristine-déxaméthasone), VACOP-B (étoposide-doxorubicin-cyclophosphamide-vincristine-bléomycine -prednisone) ou ifosfamide-étoposide.

Swinnen (77) s'est servi de protocole par CHOP ou ProMACE-CytaBOM. Leblond (43) a utilisé CHOP, ESAP (etoposide-cisplatine-cytarabine-prednisone) ou CCNU. Hanto (34) a utilisé CHOP.

Toutes ces chimiothérapie ont été utilisées pour des formes tumorales importantes dans des SLP le plus souvent monoclonaux. A l'analyse des différentes séries, il est difficile de savoir si on a ou non stoppé l'immunosuppression totalement ou si celle-ci a juste été diminuée.

L'utilisation des chimiothérapies a varié en fonction des séries, avec des utilisations en deuxième intention après échec d'un traitement par acyclovir. C'est le cas de Hanto (34), tous ses patients traités par CHOP sont décédés. C'est aussi le cas pour Morrison (48) ou les formes tumorales localisées ont d'abord été traitées par chirurgie d'exérèse et acyclovir, et les formes tumorales étendues par acyclovir puis chimiothérapie. Le taux de décès a été de 81%.

Swinnen (77) a instauré un schéma thérapeutique variable en fonction du caractère polyclonal ou monoclonal de la prolifération. Ainsi les formes polyclonales n'ont pas été traitées d'emblée par chimiothérapie. La chimiothérapie n'a été débutée qu'après échec d'une diminution de l'immunosuppression et d'un traitement par acyclovir. Tous les patients ainsi traités sont décédés. Par contre les formes monoclonales ont été traitées d'emblée par arrêt de l'immunosuppression et chimiothérapie. 6 patients sur 8 sont en rémission complète et 2 en rémission partielle.

Leblond (43) décrit 10 patients traités d'emblée par chimiothérapie (4 SLP polymorphes, 6 monomorphes). 7 patients sont décédés dont un en rémission complète, les 3 autres patients sont en rémission complète (dont 2 SLP monomorphes). Le tableau suivant représente l'étude des différentes séries, avec notamment l'utilisation de chimiothérapie, le pourcentage de survie globale des SLP, le nombre de patients en rémission complète après chimiothérapie.

	n	I	délai (mois)	EBV	C	RP RC	S
Randhawa (62)	9	1	3	7/9	-		55
Cockfield (8)	4	2,5	1,5	4/4	-		50
Morrison (48)	26	1	80	19/20	9	1RC 2RP	88
Dantal (18)	21	1,24	62	11/21	?		48
Hanto (34)	19	1,2	38	10/12	3	0	0
Swinnen (77)	19				8	6RC 2RP	100
Leblond (44)	24	1,4	14	15/25	10	3RC 7DC	30

n = nombre total de SLP

I : incidence des SLP, en %

Délai : délai d'apparition du SLP après transplantation

EBV : nombre de patients porteurs du génome EBV

C : nombre de patients en Chimiothérapie

RC : nombre de patients en rémission complète après chimiothérapie

RP : nombre de patients en rémission partielle après chimiothérapie

S : pourcentage de survie après chimiothérapie incluant les patients en RC, RP

ou avec une évolutivité de la maladie.

3. L'Acyclovir

- Mode d'action de l'acyclovir

L'acyclovir (9-[(2-hydroxyéthoxy)-méthyl]guanine) est un agent synthétique antiviral qui bloque la réplication de l'ADN viral en inhibant la DNA polymérase (12)(19). L'acyclovir inhibe la réplication de l'ADN de l'EBV seulement sur les lignées cellulaires productrices de virus, ce qui aboutit à une réduction des cellules positives en antigène de capsid et donc une diminution du nombre de génome viral par cellule (34). L'acyclovir n'altère pas la synthèse du génome viral sous forme latente dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes.

- Principe théorique d'utilisation des antiviraux dans les SLP EBV positifs

Hanto (34), émet l'hypothèse que l'acyclovir est efficace durant la phase de croissance polyclonale des cellules B, parce qu'il interrompt la phase répliquative de l'EBV, qui est responsable de la prolifération polyclonale de cellules B. La prolifération polyclonale de cellules B est dépendante de la réplication virale pour permettre la persistance de l'infection, la transformation et la prolifération d'autres lymphocytes B. Une fois qu'une transformation maligne apparaît, la prolifération devient autonome et ne dépend plus de la prolifération virale (34).

Il a été décrit le passage d'une prolifération polyclonale de cellules B à une prolifération monoclonale de cellules B chez un même individu (31). Hanto (31) a suggéré que le traitement par acyclovir, efficace en interrompant le cycle lytique d'une répllication à EBV pouvait démasquer une prolifération monoclonale de cellules B. Ces proliférations sont composées de cellules infectées en phase latente et donc insensible à l'acyclovir. Hanto (30)(31) suggère que l'acyclovir, doit dans un tel cas, être associé à d'autres thérapies comme l'interféron, les drogues cytotoxiques ou l'irradiation.

Il semblerait que, bien qu'une production de gènes latents d'EBV soit détectée au sein des tissus d'un patient porteur d'un SLP, la phase répllicative en soit absente (82). EBNA2 et LMP sont des protéines de latence de l'EBV qui sembleraient être des effecteurs de la croissance lymphocytaire *in vitro* par l'augmentation d'expression de facteurs d'activation du lymphocyte B, CD23, et l'augmentation des molécules d'adhésion leucocytaire non spécifique ICAM1 (CD54) et LFA3 (CD58).

En utilisant des anticorps monoclonaux, Young et coll (82) ont montré que ces deux protéines et leur molécules associées d'activation et d'adhésion leucocytaire, sont exprimées de façon élevée au niveau des SLP des sujets immunodéprimés. EBNA2 et LMP1 sont des effecteurs importants de la prolifération du lymphocyte B. L'effet premier de l'acyclovir est d'inhiber la répllication virale, il a peu d'effet sur la croissance des lymphocytes B infectés de façon latente par EBV.

- Etude de l'utilisation de l'acyclovir lors de SLP

En reprenant la revue de la littérature, de nombreuses séries utilisent l'acyclovir dans le traitement des SLP. Nous pouvons ainsi citer Hanto (34), Cockfield (8), Morrison (48). L'acyclovir semble être efficace dans ces séries lors des SLP caractérisés cliniquement par un tableau de mononucléose infectieuse et histologiquement par une hyperplasie lymphoïde polyclonale de cellules B. Cette notion rejoint celle développée dans la classification établie par Hanto et Frizzera (32). Les SLP caractérisés par une hyperplasie polyclonale diffuse de cellules B ont une évolution favorable à la diminution de l'immunosuppression et au traitement par acyclovir. Dans les autres situations histologiques, les réponses à l'acyclovir sont faibles (cas de la prolifération lymphoïde polymorphe de cellules B), voire inexistante.

4. Interféron alpha, gamma globuline, anticorps monoclonaux anti B

Les cytokines ou les immunoglobulines peuvent être utilisées afin de rehausser la réponse immunitaire.

Shapiro et coll (69) ont rapporté une amélioration chez plusieurs patients porteurs d'un SLP et traités avec de l'interféron alpha et des gamma globulines polyvalentes. Il s'agissait de 5 patients greffés de moelle.

Le mécanisme d'action de l'interféron alpha inhiberait la croissance des cellules transformées par EBV, et stimulerait l'activité des cellules natural killer

in vitro (9). Le traitement des patients transplantés rénaux par de l'interféron alpha tend à réduire l'élimination oropharyngée du virus d'Epstein-Barr (5). Toutefois son utilisation en transplantation rénale est limitée par le rejet qu'il entraîne dans la plupart des cas.

Fischer et coll (24) ont décrit les résultats d'une étude multicentrique prospective sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-cellule B : anti CD21 et anti CD24. Il s'agissait d'anticorps murins non modifiés. Rappelons que le CD24 est un antigène exprimé à la surface des cellules de lignée B et des granulocytes, CD21 est le récepteur de l'EBV au niveau des cellules B.

Le traitement a été inefficace chez les patients porteurs d'une prolifération monoclonale. Pour les 18 patients porteurs d'une prolifération oligoclonale, 16 sont passés en rémission complète et 2 en rémission partielle.

Ces anticorps apporteraient de l'espoir mais ils sont indisponibles actuellement. D'autres anticorps sont à l'essai ou en cours d'utilisation mais non disponibles commercialement : anti CD8 et anti CD37 (anticorps chimériques).

5. Lymphokines activées

Nalesnik et coll (52) a récemment décrit une méthode d'immunothérapie avec des cellules activées par des lymphokines autologues. Cette méthode a pour principe de «réarmer» les leucocytes périphériques du receveur par une culture enrichie en interleukine 2. Les cellules mononucléées, obtenues par leucophorèse, sont cultivées en présence d'interleukine 2 pendant 10 à 11 jours. Les cellules ainsi activées sont réinjectées par voie intraveineuse, il n'est pas administré d'interleukine 2 par voie systémique. Cette méthode est utilisée lorsque la réponse au traitement du SLP, par diminution ou arrêt de l'immunosuppression associé à un traitement antiviral, est incomplète ou absente.

4 des patients porteurs d'un SLP lié à l'EBV ont présenté une régression complète de leur tumeur. Il s'agissait de deux SLP localisés au greffon pulmonaire, d'un SLP découvert pour exploration d'adénopathies abdominales, et d'un SLP localisé au niveau d'une jambe. Leur bilan d'extension n'est pas précisé. L'histologie révélait 2 SLP polymorphes et 2 lymphomes immunoblastiques. 2 des 4 patients ont présenté un rejet jugulé par corticothérapie. Treize à seize mois après le traitement, 3 des patients sont indemnes de processus tumoral, sans avoir reçu ni chimiothérapie ni radiothérapie. Le 4^{ème} est décédé d'une pneumonie et l'autopsie ne montre pas de tumeur.

Chez 3 patients, pour lesquels le SLP n'est pas lié à l'EBV, le même traitement s'est révélé être un échec. Il s'agissait de 3 lymphomes stade IV. Les patients ont été traités par chimiothérapie ou radiothérapie. 2 des patients sont décédés, le 3^{ème} est en vie, 9 mois après le traitement avec persistance de la tumeur.

X. LYMPHOMES DES TISSUS LYMPHOIDES ANNEXES AUX MUQUEUSES : MALT

Tous les organes, surtout ceux contenant à l'état normal du tissu lymphoïde, peuvent être atteints par un lymphome. Les lymphomes du MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) ont été particulièrement étudiés par Isaacson (38)(39), et décrits initialement chez le sujet immunocompétent. Il s'agit d'infiltrats lymphocytaires développés à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, qui s'observent non seulement dans le tube digestif mais également dans les poumons, glandes salivaires, thyroïde. Les lymphomes gastriques à petites cellules ont des caractéristiques anatomopathologiques propres aux lymphomes développés au dépens du MALT.

L'infiltration tumorale est constituée de petits lymphocytes ayant les caractères cytologiques et immunophénotypiques des lymphocytes B présents à la périphérie des plaques de Peyer. Les lésions sont composées de petites cellules au noyau irrégulier, ayant la capacité d'infiltrer les structures glandulaires de la muqueuse, créant ainsi des images caractéristiques dites lymphoépithéliales.

Les lymphomes gastriques à petites cellules se révèlent souvent par des symptômes qui nécessitent une endoscopie haute : douleurs épigastriques, anémie. L'endoscopie montre soit une lésion évocatrice de néoplasie soit un ulcère, soit une muqueuse érythémateuse évocatrice de gastrite (21).

Le diagnostic est apporté par l'examen histologique qui montre dans les cas typique une infiltration monomorphe de petits lymphocytes détruisant les structures glandulaires gastriques (40).

La mise en évidence du rôle de l'hélicobacter pylori dans la genèse de ces lymphomes en a modifié la prise en charge thérapeutique. Isaacson, le premier a émis l'hypothèse que ces proliférations lymphoïdes apparaissaient être une réponse à un antigène, peut être de nature bactérienne ; il se base pour cela sur le fait que l'intensité de ces proliférations peut être modifiée par une antibiothérapie (61).

Wotherspoon (81) établit le relation entre la présence d'une structure lymphoïde de type MALT dans la muqueuse gastrique et l'infection à *Hélicobacter pylori*, en montrant la présence anormale de lymphocytes dans la muqueuse gastrique des patients infectés par *H. pylori* (dans 28% des cas), et une forte prévalence d'infection au même germe chez les patients atteints de lymphomes gastriques (de 92 à 98%).

Parsonnet (54) a réalisé une étude épidémiologique dont la conclusion a été que le risque relatif de développer un lymphome gastrique est 6 fois plus élevé chez les sujets infectés par *Hélicobacter pylori*, que chez les sujets non infectés.

Wotherspoon et coll (80) ont été les premiers à décrire un effet bénéfique de l'éradication de l'infection à *Hélicobacter pylori* sur la régression tumorale.

En cas de réponse complète, la durée de l'effet antitumoral lié à l'éradication n'est pas connue, et il semblerait qu'il persiste des cellules monoclonales (en biologie moléculaire) après traitement, d'où le doute sur le caractère complet de la réponse.

La survenue de lymphome de MALT après transplantation d'organe est très peu décrite. Dantal et coll (18) ont présenté 21 cas de SLP survenant après transplantation rénale, soit une incidence de 1,24%. Sur ces 21 SLP, il est décrit un cas de lymphome de MALT à localisation gastrique. Aucune précision n'est apportée quant à la présentation clinique, à la prise en charge thérapeutique et au devenir de ce patient.

CHAPITRE IV

Discussion

Les SLP représentent une des complications majeures chez les patients transplantés. Leur incidence globale est estimée entre 1 et 2% après transplantation rénale, ainsi retrouvée dans les diverses séries comme celles d'Opelz (53), de Randhawa (62), de Cockfield (8), de Morrison (48).

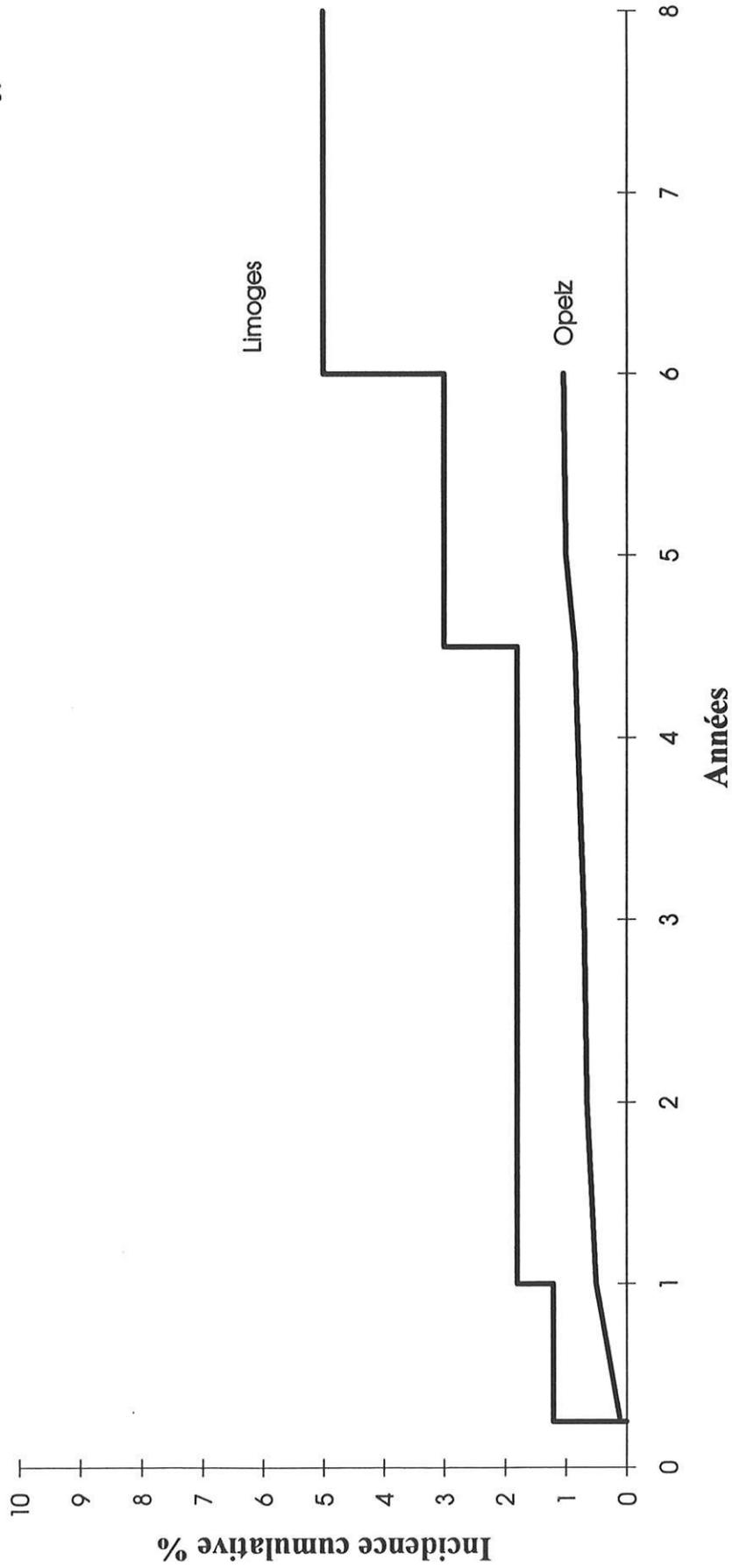
Nous avons observé dans notre centre une incidence très élevée des SLP. Sur 217 transplantations rénales, comprenant 114 hommes et 103 femmes d'âge moyen 43 ans (de 12 à 68 ans), il a été découvert 10 SLP répartis chez 7 hommes et 3 femmes, d'âge moyen 48 ans (de 28 à 65 ans). Le délai d'apparition a été de 55 mois en moyenne allant de 4 à 113 mois, avec 3 SLP précoces, apparus avant un an de transplantation et 7 SLP tardifs.

Ceci représente une incidence globale de 4,6%, très supérieure aux autres séries. L'étude multicentrique d'Opelz nous permet de comparer l'incidence cumulative des SLP à Limoges en première greffe entre 1985 et 1995 à celle de sa série. Cette incidence est donnée par la figure suivante n° 8.

Sur cette figure il apparaît une incidence accrue des SLP à Limoges. Cette incidence, donnée à 0,2% la première année par Opelz est supérieure dans notre série. Elle correspond à l'apparition des SLP précoces. La différence entre les deux courbes devient importante dans notre série pour les SLP tardifs.

Figure n° 8

Incidence du lymphome (première greffe)



Opelz (53) a mis en évidence certains facteurs de risque dans l'apparition d'un SLP dont le type d'organe transplanté, l'origine géographique du receveur, l'utilisation de globulines antilymphocytaires ou d'anticorps monoclonaux lors de l'immunosuppression d'induction et le maintien de l'immunosuppression par l'association ciclosporine et azathioprine.

L'immunosuppression d'induction est essentiellement impliquée dans le développement de SLP précoces. Le maintien de l'immunosuppression par l'association CsA et AZA intervient comme facteur de risque dans l'apparition de SLP tardifs.

La notion de facteurs inducteurs de SLP : les sérums antilymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux avec un risque plus élevé lors de l'utilisation de l'OKT3 est mise en avant dans l'apparition de SLP précoces. Dans notre série, tous les patients ayant présenté un SLP ont reçu une immunosuppression d'induction par sérum anti-lymphocytaire dont la durée moyenne de prescription a été de 13,7 jours (de 11 à 14 jours). Très peu de patients ont été traités pour un rejet. Ces traitements ont été peu immunosuppresseurs puisque un seul patient a nécessité la reprise du SAL et aucun patient n'a reçu d'OKT3.

Il n'existe pas de différence significative dans l'immunosuppression d'induction entre les patients ayant développé un SLP et les autres transplantés. Par ailleurs la tendance actuelle est à la baisse de ce traitement d'induction.

Cette diminution du traitement d'induction est réalisée soit par une baisse dans la durée du traitement par SAL, soit par une diminution du traitement journalier en adaptant celui-ci au taux quotidien de CD3 circulants.

Ainsi la durée moyenne d'un traitement par SAL est tombée à 6 à 8 jours, alors qu'elle était initialement de 10 à 14 jours. De même la prescription de SAL est adaptée quotidiennement, en fonction du taux de CD3 circulants. Le taux de CD3 circulants désiré doit être inférieurs à 50/mm³ voire inférieure à 20/mm³. Il y a quelques années, une fois obtenue cette valeur, la posologie de SAL n'était pas revue à la baisse. Actuellement tant que les CD3 sont inférieurs à la valeur désirée, la posologie de SAL est diminuée, jusqu'à obtenir parfois des doses journalières de une ampoule. Cette méthode nous à permis de diminuer les doses moyennes de SAL de 30 à 50%. Citons l'équipe de Mourad qui elle utilise le SAL de façon discontinue. Une fois l'immunosuppression souhaitée (CD3<50/mm³) obtenue, il n'est pas prescrit de SAL tant que cette immunosuppression persiste.

Le maintien de l'immunosuppression par l'association CsA et AZA est un facteur de risque dans la survenue de SLP tardifs. Opelz a montré que le risque de développer un SLP est plus élevé en transplantation cardiaque par rapport à la transplantation rénale. De même ce risque est plus élevé pour les transplantations réalisées en Amérique du Nord qu'en Europe. Le point commun à ces deux faits est la différence dans le degré d'immunosuppression apprécié par le taux résiduel

moyen de CsA à un an. Celui-ci est significativement plus élevé en transplantation cardiaque que rénale, et est significativement plus élevé en Amérique du Nord qu'en Europe. Le taux moyen de CsA en Europe à un an est de 3,86 mg/kg/j.

Dans notre série le taux résiduel moyen de CsA est de 5,07 +/- 1,68 mg/kg/j à un an. Ce degré d'immunosuppression supérieur à la série d'Opelz pourrait avoir eu un rôle dans l'incidence plus élevée de SLP. A noter que 6 des 7 SLP tardifs étaient en monothérapie par CsA et non sous CsA et AZA, comme les SLP tardifs de la série d'Opelz.

La présentation clinique des SLP est polymorphe avec des tableaux évocateurs de maladie virale telle une infection à cytomégalovirus avec dégradation des fonctions rénales, des tableaux faisant suspecter un rejet cellulaire du greffon et parfois même confirmé initialement par l'histologie, des tableaux franchement tumoraux avec polyadénopathies, masses tumorales compressives. Cette notion de polymorphisme clinique, parfois responsable de retard diagnostique, est mise en avant dans toutes les séries (62)(8)(48)(18)(34)(77)(44)(58)(59)(60).

Dans notre étude se dégage aussi la notion de polymorphisme clinique avec deux types essentiels de SLP : les SLP tumoraux de survenue tardives avec polyadénopathies, masses tumorales compressives responsables parfois de complication évolutive (perforation digestive), altération de l'état général. Leur

diagnostic a été rapide par histologie sur biopsie d'un élément tumoral et le traitement mis en place d'emblée. A coté de ces SLP tumoraux, un deuxième groupe de patients a présenté un SLP de diagnostic difficile. Il s'agissait de SLP du hile du greffon, piège diagnostique de par leur présentation clinique. Ils ont tous été précoces, apparus comme un tableau évocateur d'infection virale, de suspicion d'infection à cytomégalovirus, de fièvre avec petite dégradation de la fonction rénale et suspicion d'un rejet cellulaire. Tous étaient EBV induits.

Les 3 autres SLP de notre série sont à eux seuls particuliers. Un SLP a été de découverte nécropsique, sur histologie d'adénopathies hilaires. Une patiente a développée un lymphome de MALT . En reprenant la bibliographie, une seule série cite un cas similaire. Il s'agit de l'équipe de Dantal (18) à Nantes, qui décrit la survenue d'un lymphome de MALT gastrique, mais la présentation clinique, la prise en charge thérapeutique et le devenir ne sont pas précisés. Enfin un patient a présenté un lymphome MNI like, caractérisé par un tableau de mononucléose infectieuse maligne, avec polyadénopathies compressives. La sérologie à EBV de ce patient a montré un profil de réactivation.

Les sérologies à EBV ont été étudiées dans les séries de Cockfield (8), Dantal (18), Hanto (34). Tous mettent en évidence une prépondérance de primo-infection ou de réactivation. Dans notre étude, tous les patients étaient séropositifs pour l'EBV avant transplantation et seul le patient ayant présenté un SLP MNI like a montré un profil de réactivation.

L'EBV est impliqué comme cofacteur dans le développement d'un SLP (18)(59) par son potentiel d'immortalisation, d'activation et de transformation des lymphocytes B infectés, aboutissant à une prolifération polyclonale de cellules B. Cette prolifération est contrôlée par les réponses immunitaires antivirales en l'absence de drogues immunosuppressives. L'EBV peut être détecté au sein des tissus lymphoprolifératifs. Il a ainsi été mis en évidence dans 7 cas sur 9 par Randhawa (62), 4/4 cas par Cockfield (8), 19/20 cas par Morrison (48), 11/21 cas par Dantal (18), 10/12 cas par Hanto (34) et 15/25 cas par Leblond (44). Dans notre série le génome à EBV a été mis en évidence au sein des lymphoproliférations dans 7 cas sur 10.

La prise en charge thérapeutique des SLP est mal codifiée. Elle fait appel à la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression, à des traitements par chimiothérapie, acyclovir, interféron alfa, gamma globuline, anticorps monoclonaux anti-cellules B, à des exérèses chirurgicales. Ces traitements sont diversement utilisés dans les séries publiées.

Cette prise en charge thérapeutique doit être corrélée au polymorphisme clinique et histologique des SLP. Comme l'ont souligné Hanto et Frizzéria (32), une hyperplasie polymorphe de cellules B qui s'associe généralement à un tableau clinique de mononucléose, n'a pas le même potentiel malin qu'un lymphome immunoblastique. La prise en charge doit être différente.

Quelques soient les présentations cliniques la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression doit être la première chose à réalisée. Ceci est fait par beaucoup d'auteurs comme Cockfield (8), Morrison (48), Swinnen (77), Leblond (43), Randhawa (62), Hanto (34). Dans notre étude, sur les 9 patients étudiés, 8 ont bénéficié de l'arrêt de l'immunosuppression. Une patiente a été traitée avec maintien de son traitement par CsA, sans modification de posologie. Il s'agissait du lymphome de MALT.

Si l'on tient compte de la présentation clinique du SLP, il est possible d'adopter deux conduites thérapeutiques différentes. D'un côté on est confronté aux SLP de haut grade de malignité, caractérisés par des syndromes tumoraux importants, de l'autre par des SLP caractérisés par des tableaux mononucléosiques avec à l'histologie une hyperplasie polyclonale de cellules B.

Les forme tumorales comme celles décrites dans notre série sous le terme de lymphome stade IV, doivent être traitées de façon « agressive ». En reprenant la revue de bibliographie, nombreux sont les auteurs ayant utilisé des chimiothérapies lourdes type CHOP, ProMACE-CytaBOM, COMLA, M-BACOD, CVP. On peut ainsi citer Swinnen (77), Leblond (43), Hanto (34), Morrison (48).

Hanto et Morrison parlent de chimiothérapie instituée en dernier recours, après échec d'un traitement par acyclovir ou chirurgie d'exérèse. Leurs résultats thérapeutiques sont très médiocres avec un taux de décès de 75% et 81%. Il est très difficile de savoir dans ces séries si l'immunosuppression (CsA, AZA) a été

interrompue d'emblée. En effet la mortalité sous chimiothérapie est essentiellement une mortalité infectieuse. Il ne faut pas de ce fait associer chimiothérapie et CsA.

Swinnen et Leblond ont débuté la chimiothérapie d'emblée après arrêt de l'immunosuppression. Leurs résultats ont été meilleurs avec pour les 8 patients de Swinnen, 6 en rémission complète et 2 en rémission partielle.

Dans notre série, 4 lymphomes stade IV ont été traités d'emblée par arrêt de l'immunosuppression et chimiothérapie lourde. Aucun n'a reçu d'acyclovir, de gammaglobuline ou d'interféron.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement par CHOP. Les résultats ont été meilleurs que les études précédemment décrites, les deux patients sont en rémission complète avec un recul de un et six ans.

Deux autres patients ont été traités selon le protocole LMB 86. Le protocole LMB a montré des résultats spectaculaires dans le traitement des lymphomes de Burkitt chez l'enfant (56)(55). Ces résultats ont été ultérieurement transposés chez l'homme (71)(70), lors de lymphome de Burkitt ou de leucémie à cellules de Burkitt.

Nos deux patients traités par LMB présentaient un SLP lié à l'EBV, avec mise en évidence au sein de la prolifération de la protéine LMP et de l'ARN EBER. Ils sont en rémission complète avec un recul de 4 et 5 ans.

Ces 4 SLP ont tous été traités par arrêt de l'immunosuppression et chimiothérapie. Sous chimiothérapie, l'arrêt de l'immunosuppression n'a pas

posé de problème puisqu'aucun patient n'a présenté rejet. L'immunosuppression a été reprise à l'arrêt des chimiothérapies chez 3 patients par de l'AZA. Ils n'ont pas présenté de rejet et leur greffon est toujours fonctionnel. Dans un cas l'immunosuppression n'a pas été reconduite, le patient est actuellement en dialyse après un rejet aigu.

Dans notre série nous avons de très bons résultats pour les lymphomes stades IV traités par chimiothérapie, avec 100% de rémission complète et un recul moyen de 4 ans. A l'heure actuelle devant l'indisponibilité de certains traitements comme les anticorps monoclonaux anti-cellule B, apparemment efficaces dans le traitement des SLP, nous pensons que la conduite à adopter est l'arrêt de l'immunosuppression associée à des chimiothérapies lourdes. Tout autre traitement ne ferait que retarder le seul traitement efficace jusqu'à présent et exposerait à un risque élevé de mortalité, comme celui des différentes séries (78)(43)(34)(48).

En dehors des SLP de haut grade de malignité, se présentent les SLP de présentation moins agressive, avec fièvre, altération de l'état général, syndrome mononucléosique, altération de la fonction rénale, suspicion de rejet cellulaire ou d'infection virale à CMV. L'histologie est plus souvent en faveur d'une hyperplasie polymorphe de cellules B ou d'une prolifération lymphoïde diffuse de cellules B, associée à l'EBV. La prise en charge thérapeutique de ces SLP consiste essentiellement en la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression

associée à de l'acyclovir. Elle est ainsi retrouvée dans la revue de bibliographie(8)(77)(34).

Dans notre série un seul patient a reçu un traitement par acyclovir. Il présentait un SLP MNI like, avec une prolifération polymorphe de cellules B, polyclonale liée à l'EBV. Sa sérologie virale montrait une réactivation de l'infection à EBV. Ce traitement a été efficace, le patient est en rémission complète. La CsA, arrêté au moment du traitement, a été reprise très précocement afin d'éviter un risque de rejet. Du fait de la persistance très probable de clones B, qui sous immunosuppression pourraient re proliférer, ce patient est à haut risque et nécessite une surveillance étroite. La sérologie à EBV est régulièrement refaite. Jusqu'à présent il a été noté une négativation des IgM EA et une diminution stable des IgG EA.

Selon Hanto (34) l'acyclovir est efficace durant la phase de croissance polyclonale des cellules B car il interrompt la phase réplivative de l'EBV, responsable de la prolifération polyclonale des cellules B. Pour les transformations malignes, la prolifération cellulaire est autonome et ne dépend plus de la prolifération virale, l'acyclovir est inefficace. Cette notion rejoint celle formulée précédemment à savoir qu'il est inutile de traiter les proliférations monoclonales malignes par de l'acyclovir, le résultat sera négatif et ne fera que retarder la mise en place du seul traitement utile à savoir la chimiothérapie.

Trois patients dans notre série ont développé un SLP isolé du hile du greffon. Il s'agit de présentations cliniques particulières dans la mesure où le diagnostic est souvent retardé par des signes évocateurs de pathologie infectieuse ou de rejet. La prise en charge initiale de ces 3 patients a consisté à la mise en place de chimiothérapie, de réduction d'immunosuppression, de traitement par acyclovir. Aucune amélioration n'est apparue et finalement la transplantectomie a été réalisée dans les 3 cas. Lorsque cette transplantectomie a été réalisée précocement, nous avons été surpris de constater qu'il existait déjà de sévères lésions de rejet cellulaire. Peut-être il y a-t-il une activation des phénomènes immunologiques au contact du greffon. Ceci nous laisse à penser que le meilleur traitement de ces SLP du hile du greffon est la transplantectomie précoce. Elle permet le retour du patient en dialyse, évite l'exposition à des risques importants mettant en jeu la vie du patient.

Cette notion a été développée par Randhawa (62) qui décrit 9 cas de SLP développés au niveau du hile ou du greffon. Le seul traitement efficace a été la transplantectomie qui a montré, même à un stade précoce de la maladie des lésions importantes de rejet, associées souvent à une infiltration lymphoïde du greffon. Ces lésions précoces de rejet peuvent masquer le diagnostic de SLP et pour cette raison Randhawa établit des critères d'orientation en faveur d'un SLP.

- Le pronostic des SLP survenant après transplantation d'organe est médiocre. L'analyse des différentes séries révèle un taux de survie allant de 19 à 55%.

Dans notre série, le taux de survie est bien supérieur, les 9 patients explorés et traités sont tous en rémission complète avec un recul moyen de 35 mois (10 à 72 mois). Quatre patients sont retournés en dialyse. Cinq greffons sont fonctionnels.

CHAPITRE V

Conclusion

Les syndromes lymphoprolifératifs représentent une complication de la transplantation d'organe, liée à l'utilisation de certaines drogues immunosuppressives et au degré d'immunosuppression.

Les traitements immunosuppresseurs sont actuellement une obligation dans la prise en charge d'une transplantation afin d'éviter une réaction de rejet avec perte du greffon. Ces traitements sont sources de complications dont les SLP. Le développement de ces SLP est corrélé à l'importance de l'immunosuppression.

Le traitement des syndromes lymphoprolifératifs passe par la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression. Les thérapeutiques ultérieures, acyclovir, gamma globuline, chimiothérapie, irradiation, exérèse ont une efficacité moindre à l'étude des taux de survie des différentes séries. La mortalité par SLP y est élevée de 60 à 80%.

Actuellement aucun paramètre biologique n'est disponible pour apprécier la limite d'efficacité immunosuppressive qui distingue l'effet escompté permettant d'éviter le rejet et l'effet redouté : le développement d'un SLP.

Dans l'attente d'un éventuel marqueur d'immunosuppression, les recherches s'orientent vers d'autres thérapeutiques dont les anticorps monoclonaux anti-cellules B, non encore disponibles.

Nous pouvons aussi imaginer que des traitements antiviraux permettant la destruction du génome à EBV au sein des cellules B, tant au stade d'hyperplasie lymphoïde qu'au stade de lymphome immunoblastique pourront être découverts. Ces antiviraux auraient la capacité de détruire l'EBV en phase répliquative comme en phase de latence.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEVERIDGE T, KRUPP P, MCKIBBIN C. lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin therapy . Lancet 1984 ;1 : 788
2. BIRD AG, McLACHLAN SM, BRITTON S. Cyclosporin A promotes spontaneous outgrowth in vitro of Epstein-Barr virus-induced B-cell lines. Nature 1981 ; 289 : 300-301
3. CALNE RY, ROLLES K, WHITE DJG, THIRU S, EVANS DB, HENDERSON R, HAMILTON DL, BOONE N, MCMASTER P, GIGGY O, WILLIAMS R. Cyclosporin-A in clinical organ grafting. Transplant Proc 1981 ; 13 : 349-358
4. CHADBURN A, SUCIU-FOCA N, CESARMAN E, REED E, MICHLER RE, KNOWLES DM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin. Am J Pathol 1995 ; 147 : 1862-1870
5. CHEESEMAN SH, HENLEW, RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE, COSIMI B, CANTELL K, WINKLE S, HERRIN JT, BLACK PH, RUSSELL PS, HIRSCH MS. Epstein-Barr virus infection in renal transplant recipients : Effects of antithymocyte globulin and interferon. Ann Intern Med 1980 ; 93 : 39-42
6. COCKBURN I, KRUPP P. The risk of neoplasms in patients treated with Cyclosporine A. Journal of autoimmunity 1989 ; 2 : 723-731

7. COCKFIELD SM, PREIKSAITIS J, HARVEY E, JONES C, HEBERT D, KEOWN P, HALLORAN PF . Is sequential use of ALG and OKT3 in renal transplants associated with an increased incidence of fulminant posttransplant lymphoproliferative disorder ? . Transplantation Proceedings 1991 ; 23 : 1106-1107
8. COCKFIELD SM, PREIKSAITIS JK, JEWELL LD , PARFREY NA . Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients . Transplantation 1993 ; 56 : 88-96
9. COHEN JI . Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. Medicine 1991 ; 70 : 137-160
10. COHEN JI, WNAG F, MANNICK J, KIEFF E. Epstein-Barr virus nuclear protein 2 is a key determinant for lymphocyte transformation . Proc Natl Acad Sci USA 1989 ; 86 : 9558-62
11. COIFFIER B. Traitement des lymphomes agressifs (lymphomes de malignités histologiques intermédiaires et élevée). Dans Lymphomes non Hodgkiniens éditions Frison-Roche 1991 : 339-354
12. COLBY BM, SHAW JE, ELION JB, PAGANO J S . Effect of acyclovir [9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine] on Epstein-Barr virus DNA replication. J Virol 1980 ; 34 : 560-568

13. COPELAND KR, YATSCOFF RW, JEFFERY J, RUSH D . Longitudinal monitoring of cyclosporine using a radioimmunoassay specific for the parent drug. *Transplantation* 1989 ; 47 :899
14. CORDELL JL, FALINI B, ERBER WV, et all. Immunoenzymative labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes) . *J Histochem Cytochem* 1984; 32 : 219-229
15. CRAWFORD DH, EDWARDS JMB . Immunity to Epstein-Barr virus in cyclosporin A-treated renal allograft recipients . *Lancet* 1982 ; 1 : 1469.
16. CRAWFORD DH, EDWARDS JMB, SWENY P, HOFFBRAND AV, JANOSSY G . Long-term T-cell-mediated immunity to Epstein-Barr virus in renal-allograft recipients receiving cyclosporin A . *Lancet* 1981 ; 1 :10.
17. CRAWFORD DH, THOMAS JA, JANOSSY G, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen positive lymphomas after cyclosporin A treatment in patient with renal allograft. *Lancet* 1980 ; i : 1355-56
18. DANTAL J, MOREAU A, HOURMANT M, CANTAROVICH D, GIRAL-CLASSE M, BLANCHO G, BUZELIN F, GAILLARD F, SOULILLOU JP. Clinical characteristics of lymphoproliferations after renal transplantation. Nantes

experience. JL Touraine et al. (eds), Cancer in Transplantation. Prevention and treatment 1996 : 259-266

19.DATTA AK, COLBY BM, SHAW JE, PAGANO JS. Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. Proc Natl Acad Sci USA 1980 ; 77 : 5163-5166

20.DEAMANT FD, ALBUJAR PF, CHEN YY, WEISS LM. Epstein-Barr virus distribution in neoplastic lymph nodes. Mod Pathol 1993; 6: 729-732

21.DELCHIER JC. Lymphomes gastriques et infection à Helicobacter pylori. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 127-130

22.DHIR RK, NALESNIK MA, DEMETRIS AJ, RANDHAWA PS. Latent membrane protein expression in post-transplant lymphoproliferative disease. Appl Immunohistochem 1995 ; 3: 123-126

23.DROZ D, NOËL LH. La biopsie du rein transplanté : diagnostic de rejet. La biopsie rénale édit INSERM 1996 : 553-563

24.FISCHER A, BLANCHE S, LE BIDOIS J et al. Anti-B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. N Engl J Med 1991 ; 324 :1451-1456

25. FRIZZERA G, HANTO DW, GAJL-OECZAKSJA KJ et al. Polymorphic diffuse B cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981 ; 41 : 4262-4279
26. GASTON JSH, RICKINSON AB, EPSTEIN MA. Epstein-Barr virus-specific T-cell memory in renal-allograft recipients under long-term immunosuppression. *Lancet* 1982 ; i : 923-925
27. GAULARD PH, PEUCHMAUR M, BROUSSE N. Généralités sur les aspects morphologiques et immuno-histochimiques des lymphomes non Hodgkiniens. Dans *Lymphomes non hodgkiniens* éditions Frison-Roche 1991 : 55-76
28. GRAIG FE, GULLEY ML, BANKS PM . Posttransplantation lymphoproliferative disorders . *A.J.C.P.* 1993 ; 99 : 265-276
29. GRUBER SA, CHAN GLC, CANAFAX DM , MATAS AJ. Immunosuppression in renal transplantation II. Corticoids, antilymphocyte globulin, and OKT3. *Clin Transplantation* 1991 ; 5 : 219-232
30. HANTO DW, FRIZZERIA G, GAJL-PECZALSKA KJ, BALFOUR HH, SIMMONS RL, NAJARIAN JS. Acyclovir therapy of Epstein-Barr virus-induced Posttransplant Lymphoproliferative Diseases. *Transplant Proc* 1985 ; 17 : 89-92

- 31.HANTO DW, FRIZZERIA G, GAJL-PECZALSKA KJ, SAKAMOTO K, PURTILO DT, BALFOUR HH, SIMMONS RL, NAJARIAN JS . Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation. N Engl J Med 1982 ; 306 :913-918
- 32.HANTO DW, FRIZZERA G, GAJL-PECZALSKA KJ, SIMONS RL. Epstein-Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. Transplantation 1985; 39: 461-472
- 33.HANTO DW, FRIZZERIA G, PURTILO DT, SAKAMOTO K, SULLIVAN JL, SAEMUNDSEN AK, KLEIN G, SIMMONS RL, NAJARIAN JS . Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. Cancer Research 1981 ; 41 :4253-4261
- 34.HANTO DW, KAZIMIERA J, GAJL-PECZALSKA KJ, FRIZZERIA G, ARTHUR DC, BALFOUR HH, McCLAIN K, SIMMONS RL, NAJARIAN JS . Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occuring after renal transplantation. Ann Surg 1983 ; 198 : 356-369
- 35.HENLE W, HENLE G. Epstein-Barr virus : specific serology in immunologically compromised individuals. Cancer Res 1982 ; 41 : 4222

- 36.HJELLE B, EVANS-HOLM M, YEN TSB, GAROVOY M, GUIIS M, EDMAN JC. A poorly differentiated lymphoma of donor origin in a renal allograft recipient. *Transplantation* 1989 ; 47 : 945-948
- 37.HO M, JAFFE R, MILLER G, BREINING MK, DUMMER JS, MAKOWKA L, ATCHISON RW, KARRER F, NALESNIK MA, STARZL TE . The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988 ; 45 : 719-727
- 38.ISAACSON P. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990 ; 16 : 617-619
- 39.ISAACSON P, PATH MCR, WRIGHT DH, PATH FRC. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983 ;52 : 1410-1416
- 40.ISAACSON PG, SPENCER J, FINN T. Primary B cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986 ; 17 :72
- 41.JOAB I, TRIKI H, DE SAINT MARTIN J, PERRICAUDET M, NICOLAS JC. Detection of Anti-Epstein-Barr virus trans-activator (ZEBRA) antibodies in sera from patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1990 ; 163 :53-56

- 42.KNOWLES DM, CESARMAN E, CHADBURN A, FRIZZERIA G, CHEN J, ROSE EA, MICHLER RE. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995 ; 2 : 552-565
- 43.LEBLOND V, DORENT R, BITKER MA, SOUSSAIN C, SAMUEL D, BINET JL, RAPHAEL M . Therapeutic issues in lymphoproliferative disorders : treatment and outcome of 28 cases observed in a single center. *Cancer in transplantation. Prevention and treatment.*JL Touraine et al.(eds.) 1996 : 267-278
- 44.LEBLOND V, SUTTON L, DORENT R, DAVI F, BITKER MO, GABARRE J, CHARLOTTE F, GHOUSSOUB JJ, FOURCADE C, FISCHER A, GANDJBAKHCH I, BINET JL, RAPHAEL M . Lymphoproliferative disorders after organ transplantation : a report of 24 cases observed in a single center . *Journal of clinical oncology* 1995 ; 13: 961-968
- 45.LEMAIRE M, TILLEMENT JP. Rôle of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporine in blood and tissues. *Transplant. Proc.* 1983 ; 15 : 2419
- 46.MATAS AJ, SIMMONS RL, NAJARIAN JS. Chronic antigenic stimulation, herpesvirus infection, and cancer in transplant recipients. *Lancet* 1975 ; 1 : 1277-1279

47. MORELON E, THERVET E, LEGENDRE C. Immunosuppression en transplantation rénale : réalités et perspectives. *Médecine thérapeutique* 1996 ;2 : 227-234
48. MORRISON VA, DUNN D, MANIVEL C, GAJL-PECZALSKA KJ, PETERSON B . Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *The American Journal of Medicine* 1994; 97 : 14-24
49. MOSS DJ, RICKINSON AB, POPE JH . Long-term T-cell mediated immunity to Epstein-Barr virus in man : I. Complete regression of virus-induced transformation in cultures of seropositive-donor leucocytes. *Int J Cancer* 1978 ; 22 : 662
50. NALESNIK MA, JAFFE R, STARZL TE et al . The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988 ; 133 : 173-192
51. NALESNIK MA, MAKOWKA L, STARZL TE. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988 ; 25 : 367
52. NALESNIK MA, RAO AS, FURUKAWA H, PHAM S, ZEEVI A, FUNG JJ, KLEIN G, GRITISCH HA, ELDER E, WHITESIDE TL, STARZL TE. Autologous lymphokine-activated killer cell therapy of Epstein-Barr virus-positive and -negative lymphoproliferative disorders arising in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1200-1205

53. OPELZ G, HENDERSON R. Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516
54. PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, GELB AB, WARNKE RA, JELLUM E, ORENTREICH N, VOGELMAN JH, FRIEDMAN GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1267-1271
55. PATTE C, LEVERGER G, PEREL Y, RUBIE H, OTTEN J, NELKEN B, GENTET JC, DE LUMLEY L, BERHENDT H, BRUGIERES L. Updated results of LMB 86 protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) for B-cell non hodgkin's lymphoma with CNS involvement and B-all. *Med Pediatr Oncol* 1990 ; 18 (abstr 397)
56. PATTE C, PHILIP T, RODARY C, BERNARD A, ZUCKER JM, BERNARD JL, RIALLAND X, BENZLEMOINE E, DEMEOCQ F, BAYLE C, LEMERLE J. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy : Results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1219-1226
57. PENN I : Pimental E (ed). In : *CRC Critical Reviews in Oncogenesis*. Boca Raton. CRC Press 1989 : 27-52

- 58.PENN I . Cancers complicating organ transplantation . The New England Journal of Medicine 1990 ; 323: 1767-1769
- 59.PENN I . The changing pattern of posttransplant malignancies . Transplantation proceedings 1991; 23 : 1101-1103
- 60.PENN I . Cancer in the immunosuppressed organ recipient . Transplantation Proceedings 1991 ; 23: 1771-1772
- 61.RAMBAUD JC, MODIGLIANI R, GALIAN A et coll. Rémission complète clinique, histologique et immunologique d'un cas de maladie des chaînes alpha traité pendant deux mois par antibiothérapie orale. Gastroenterol Clin Biol 1978 ; 2 : 49-61
- 62.RANDHAWA PS, MAGNONE M, JORDAN M, SHAPIRO R, DEMETRIS AJ, NALESNIK M . Renal allograft involvement by Epstein-Barr Virus associated post-transplant lymphoproliferative disease . Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 563-571
- 63.RAWLINS D, MILMAN G, HAYWARD SD, HAYWRD GS. Sequence-specific DNA binding of Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA1) to clustered sites in the plasmid maintenance region . Cell 1985 ; 42 :859-68
- 64.RENOULT E, KESSLER M . Lésions lymphoprolifératives localisées au greffon rénal. Enquête multicentrique française. J Radiol 1994 ; 75 : 53-56

65. REYES F. Etude du génotype des cellules lymphomateuses. Dans Lymphomes non hodgkiniens éditions Frison-Roche 1991 : 77-79
66. ROWE M, LEAR AL, CROOM-CARTER D, DAVIES AH, RICKINSON AB.
Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1 positive latency in B lymphocytes. J Virol 1992 ;66 : 122-131
67. RYFFEL B . The carcinogenicity of ciclosporin . Toxicology 1992 ; 73 : 1-22
68. RYFFEL B, HIESTAND P, FOXWELL B, et al. Nephrotoxic and immunosuppressive potentials of cyclosporine metabolite in rats. Transplant. Proc. 1986 ; 18 :41
69. SHAPIRO RS, CHAUVENET A, McGUIRE W, PEARSON A, CRAFT AW, McGLAVE P, FILIPOVICH A. Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alpha and intraveineous gamma globulin. N Engl J Med 1988 ; 318 : 1334
70. SOUSSAIN C, PATTE C, OSTRONOFF M, DELMER A, RIGAL-HUGUET F, CAMBIER N, LEPRISE PY, FRANÇOIS S, CONY-MAKHOUL P, HAROUSSEAU JL, JANVIER M, CHAUVENET L, WITZ F, PICO JL. Small Noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995 ; 85 : 664-674

- 71.SOUSSAIN C, PATTE C, OSTRONOFF M, RIGAL-HUGUET F, DELMER A, MOREL P, LEPRISE PY, BOASSON M, CONY-MAKHOUL P, HAROUSSEAU JL, CHAUVENET L, WITZ F, JANVIER M, BRAULT P, HAYAT M, PICO JL. Burkitt'sLymphoma and burkitt's Leukemia in adults. A retropective study of 65 adults treated with one of the LMB pediatric protocols. Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1993 ; 35 : (abstr 331)
- 72.SPECK RF, FREY FJ, FREY BM . Cyclosporine kinetics in renal transplant patients as assessed by high-performance liquid chromatography and radioimmunoassay using monoclonal and polyclonal antibodies. Transplantation 1989 ; 47 :802
- 73.STARZL TE, NALESNIK MA, PORTER KA, HO M, IWATSUKI S, GRIFFITH BP, ROSENTHAL JT, HAKALA TR, SHAW JR BW, HARDESTT RL, ATCHISON RW, JAFFE R. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy . The Lancet 1984; 17:583-58
- 74.STROM T.B., CARPENTIER C.B. Immunobiology of kidney Transplantation . The Kidney, 4th edition 1991 ; p2336-2360
- 75.SWERDLOW SH . Post-transplant lymphoproliferative disorders: a morphologic, phenotypic and genotypic spectrum of disease . Histopathology 1992 ; 20 : 373-385

76. SWINNEN LJ, COSTANZO-NORDIN MR, FISHER SG, O'SULLIVAN EJ, JOHNSON MR, HEROUX AL, DIZIKES GJ, PIFARRE R, FISHER RI .
Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323 : 1723-1728
77. SWINNEN LJ, MULLEN GM, CARR TJ, COSTANZO MR, FISHER RI .
Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995 ; 86 : 3333-3340
78. WANG D, LIEBOWITZ D, KIEFF E. An EBV membran protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985 ; 43 : 831-40
79. WEISSMANN DJ, FERRY JA, HARRIS NL, LOUIS DN, DELMONICO F, SPIRO I. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995 ; 103 : 748-755
80. WOTHERSPOON AC, DOGLIONI C, DISS TC, PAN L, MOSCHINI A, DE BONI M, ISAACSON PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993 ; 342 : 575-577

81. WOTHERSPOON A, ORTIZ-HIDALGO C, FALZON MR, ISAACSON PG.

Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991 ; 338 : 1175-1176

82. YOUNG L, ALFIERI C, HENNESY K, EVANS H, O'HARA C, ANDERSON

KC, RITZ J, SHAPIRO RS, RICKINSON A, KIEFF E, COHEN JI. Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989 ; 321 ; 1080-1085

TABLE DES MATIERES

Table des matières

CHAPITRE I : INTRODUCTION	17
CHAPITRE II : SYNDROME LYMPHOPROLIFERATIF APRES TRANSPLANTATION RENALE : A PROPOS DE 10 CAS	22
I. PATIENTS ET METHODES	23
1. Patients	23
1.1 Traitements immunosuppresseurs d'induction	23
1.1.1 Sérum anti-lymphocytaire	25
1.1.2 Les corticoïdes	25
1.1.3 L'azathioprine	25
1.1.4 La Ciclosporine	26
1.5 Traitement immunosuppresseurs d'entretien	26
1.6 Traitement des rejets aigus cellulaires	27
1.2 Définition	27
1.3 Protocole thérapeutique	28
2. Méthodes	30
2.1 Définition d'un syndrome lymphoprolifératif	30
2.2 Anatomopathologie	31
2.3 Sérologie à EBV	33

2.4 Bilan d'extension	35
2.5 Traitement	35
2.6 Evaluation des patients	37
II. RESULTATS	38
1. Immunosuppression	38
2. Présentations clinique, traitement, évolution	40
2.1 SLP du hile du greffon rénal	41
2.2 Lymphomes stade IV	49
2.3 Lymphome de MALT	58
2.4 Lymphome MNI like	60
2.5 SLP contemporain d'un cancer pulmonaire	65
3. Etude EBV	66
CHAPITRE III : REVUE DE BIBLIOGRAPHIE	69
I. IMMUNOSUPPRESSION	71
1. Les drogues : mode d'action	71
1.2 Les corticoïdes	71
1.3 L'azathioprine	71
1.4 Les sérums antilymphocytaires	72
1.5 La ciclosporine	73

1.6 L'orthoclone	76
II. TYPE DE CANCER ET FREQUENCE DE SURVENUE CHEZ LE TRANSPLANTE	77
III. SLP CHEZ LE TRANSPLANTE : CARACTERES GENERAUX	79
IV. SLP LOCALISE AU GREFFON RENAL	81
1. Etude multicentrique française sur les SLP localisés au greffon rénal	81
1.2 Présentation clinique	81
1.3 Examen d'approche thérapeutique : l'échographie	82
1.4 Diagnostic histologique	82
1.5 Modalité thérapeutique et devenir	82
2. SLP se présentant comme un dysfonctionnement du greffon rénal	83
V. SLP : INCIDENCE DE SURVENUE , INFLUENCE DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS	86
1. Type d'organe transplanté	87
2. Origine géographique	88
3. Immunosuppression d'induction	88
4. Maintien de l'immunosuppression	93
5. Facteurs de risque après 1 an de transplantation	93
6. Ciclosporine et SLP	94
7. Conclusion	96

VI. STIMULATION ANTIGENIQUE CHRONIQUE	97
DU GREFFON ET SLP	
VII. LE VIRUS D' EPSTEIN-BARR ET SLP	100
1. Introduction	100
2. Moyens d'étude	101
2.1 Méthodes sérologiques	101
2.2 Méthodes directes	103
3. Cycle viral in vitro	104
3.1 Phase de latence	104
3.2 Cycle lytique	107
4. Cycle viral in vivo. Immunité à EBV	107
5. Prolifération cellulaire	109
VII. SLP : ANATOMOPATHOLOGIE	112
1. Histopathologie : description générale	112
2. Etude immunophénotypique	113
3. Classification histologique des SLP post transplantation	114
IX. TRAITEMENTS DES SLP	119
1. Diminution de l'immunosuppression	119

2. Chimiothérapie	120
3. Acyclovir	123
4. Interféron alfa, gamma globuline, Ac monoclonaux anti B	125
5. Lymphokines activées	127

X. LYMPHOME DU TISSU LYMPHOÏDE

ANNEXE AUX MUQUEUSES : MALT	129
-----------------------------	-----

CHAPITRE IV : DISCUSSION	132
--------------------------	-----

CHAPITRE V : CONCLUSION	146
-------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	149
---------------	-----

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 55

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé de la thèse :

La fréquence des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) survenant après transplantation rénale est estimée à 1%. La survenue de ces SLP est corrélée à l'importance de l'immunosuppression et en particulier aux traitements anti-rejet. La mortalité de ces SLP est importante (>50%) surtout dans les formes tardives.

Depuis 1984 nous avons fait 217 transplantations rénales. La majorité des patients a eu une quadruple immunothérapie de type séquentielle: SAL, Imurel, corticoïdes, ciclosporine introduite à l'arrêt du SAL. Les épisodes de rejet ont été traités par des bolus de corticoïdes et en cas d'échec par la reprise du SAL.

Durant cette période nous avons diagnostiqué 10 SLP. Trois SLP précoces (avant 12 mois de greffe) et 7 tardifs (de 13 mois à 9 ans). Les signes de découverte ont été la fièvre (5), des adénopathies ou un syndrome tumoral (4, dont 3 SLP du hile du greffon), un syndrome digestif (2), une découverte anatomopathologique sur une pneumonectomie pour un cancer du poumon (1). Les localisations extraganglionnaires de ces SLP étaient : le greffon (1), l'estomac (2), une atteinte gingivale (1), une atteinte méningée (1), une atteinte médullaire (1). Histologiquement il y avait : un SLP MNI-like, 8 lymphomes B à grandes cellules (dont 4 monotypiques), un lymphome de Malt (Mucosae Associated Lymphoid Tissue). La recherche de marqueur EBV (LMP ou EBER) a été 7 fois positive. La sérologie EBV a montré un profil d'anticorps résiduels (9), une réactivation (1). Le traitement a compris : la baisse de l'immunosuppression seule (3), associée à une transplantectomie (3), une chimiothérapie (5). L'évolution a été bonne un est décédé d'une néoplasie pulmonaire, 9 patients sont en rémission complète. Il y a eu trois pertes de greffon.

Conclusion : dans notre série, nous constatons une fréquence élevée (>4 %) des SLP pour une immunosuppression apparemment modérée. Nous avons utilisé 5 fois la chimiothérapie avec succès. L'évolution est bonne malgré des formes histologiques sévères, leur survenue tardive et l'utilisation de chimiothérapie lourde.

Mots-clés :

Syndrome lymphoprolifératif
Transplantation rénale
Traitements immunosuppresseurs
Ciclosporine
Sérums antilymphocytaires
Virus d'Epstein-Barr