

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Paul DELALANDE

Né le 11/05/1994 à Villeneuve d'Ascq (59)

**PRIMO-INFECTION A L'EPSTEIN BARR VIRUS CHEZ LES TRANSPLANTES
RENAUX AVEC MISS-MATCH D+R-**

Présentée et soutenue publiquement le **10 juin 2022** date devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Jean-Michel HALIMI, thérapeutique, Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur Matthias BÜCHLER, néphrologie, Faculté de Médecine – Tours.

Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN, Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière, Faculté de Médecine – Tours.

Professeur Philippe GATAULT, néphrologie, Faculté de Médecine – Tours.

Directeur de thèse :

Docteur Helene LONGUET, néphrologie, PH, CHU – Tours.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE Fabrice	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIÈRE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POITIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique VUILLAUME-
WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Michel HALIMI. Je te remercie de présider ce Jury de thèse. Je te remercie pour ton enseignement aussi bien théorique que pratique qui m'a fait progresser tout au long de ces années.

A Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER. Tu m'as appris à être médecin puis néphrologue, que l'histoire du malade était aussi importante que l'histoire de la maladie. Je te remercie pour ta franchise et ton écoute.

A Monsieur le Professeur Philippe GATAULT. Je te remercie pour tes conseils, toujours très pragmatiques, qui m'ont permis d'avancer dans bien des situations.

A Madame la Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse afin de nous partager vos connaissances.

A Madame le Docteur Helene LONGUET. Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de m'avoir soutenu malgré les quelques difficultés rencontrées. Je te remercie pour ta disponibilité au quotidien et pour ta bonne humeur à toutes épreuves. Travailler avec toi est un bonheur.

Je remercie les membres des centres du groupe SPIESSER d'avoir participé à ce travail, pour le temps passé au recueil des données : Docteur POULAIN (Amiens), Madame OUROUDA et Docteur DUVEAU (Angers), Madame RATAJCZAK et Docteur GRALL-JEZEQUEL (Brest), Madame CALVAR et Docteur LECOUF (Caen), Docteur GREZE (Clermont-Ferrand), Docteur PONSARD (Limoges), Madame BLONDEL-HALLEY (Necker), Docteur ECOTIERE (Poitiers), Madame DELAPLACE et Docteur COLOSIO (Reims), Madame LE STUM et Docteur MORIN (Rennes), Docteur LAURENT (Rouen), Madame ROY (Strasbourg).

A Stéphanie BOUVIER et à Lise BINET, je vous remercie pour votre aide précieuse à la collecte de mes données.

A Juliette. Merci pour ton investissement dans cette thèse. Tu as largement contribué à son achèvement.

A Eloi. Tu m'as fait découvrir et apprécier cette magnifique discipline. Je te remercie de m'avoir accompagné dans mes débuts et de m'avoir soutenu lors des moments plus difficiles.

A Nicolas. Merci pour ton calme et ta patience dont personne n'a trouvé la limite, je continue à m'inspirer de tes conseils au quotidien.

A Alexandre. Tu égais la moindre journée, travailler avec toi est un plaisir.

A Lucie et Paul. Pour tous les bons moments passés à l'hôpital comme à l'extérieur.

A Maud FRANCOIS. Même si tous les jours n'ont pas été facile, je te remercie pour ton écoute et ton honnêteté. Travailler avec toi est toujours très formateur.

Merci à tous les autres membres de l'équipe de néphrologie de Tours, en particulier à Christelle BARBET, à Nolwenn RABOT, à Bénédicte SAUTENET, à Jean-François VALENTIN, à Margaux, à Léa, à Mathieu, à Valentin, à Elise, à Claire, à Roxane, à Ines, à Leila.

A Eliott. A cette amitié qui a débuté dès les premiers jours de PACES et qui j'espère ne s'arrêtera pas. Malgré les difficultés, on a toujours su s'écouter et s'entraider. Mention spéciale pour ces séances de running on nous avons refait le monde de multiples fois.

A tous mes amis qui ont pu ou non faire le déplacement. En particulier, à Astrid et Chloé pour tout ce que l'on a vécu ensemble depuis nos premiers pas en médecine. A Florence et César, malgré la distance je n'oublierai pas les années passées ensemble. A Romain pour ces longues soirées d'externat. A David pour ton excentricité sans commune mesure.

A mon Père. Je te remercie de m'avoir fait découvrir cette vocation qu'est la médecine. Tu es à l'écoute et compréhensif en toutes circonstances. Tu m'as appris à persévérer tout en m'incitant à toujours écouter les conseils des autres.

A ma Mère. Je te dois ma réussite, tu as fait preuve de patience et de persévérance afin de m'inculquer la rigueur et le sens du détail qui, je pense, me caractérise. Tu m'as toujours soutenu dans les moments difficiles.

A Jean. Pour m'avoir montré la voie, pour tes conseils, pour ton écoute.

A Benoit. Pour ta joie de vivre. Bientôt tu soutiendras aussi ton travail devant tes pairs.

A Conchita et Bertrand. Pour m'avoir accueilli dans votre famille.

A Lola. A notre Amour inconditionnel.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de
mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai
jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de
mes confrères si j'y
manque.

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique.
ARN : acide ribonucléique.
BART : BamHI-A region without rightward transcripts.
CMV : cytomégalovirus.
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CMSP : cellules mononuclées de sang périphérique.
DSA : anticorps donneur spécifique.
EBER : Epstein Barr encoded small ribonucleic acid.
EBNA : Epstein Barr nuclear antigen.
EBV : Epstein Barr virus.
HHV : human herpes virus.
HSV : herpes simplex virus.
IQR : interquartile.
IMC : indice de masse corporelle.
KDIGO : kidney disease improving global outcomes.
LMP : latent membran protein.
EBV D+R- : statut sérologique à l'Esptein Barr virus donneur positif et receveur négatif.
OKT3 : muromonab-CD3.
OMS : organisation mondiale de la santé.
PCR : polymerase chain reaction.
PI : primo-infection.
PTLD : lympho-prolifération post-transplantation.
SAL : sérum anti-lymphocytaire.
UI : unité internationale.
VCA : viral capsid antigen.
VS : versus.
VZV : varicelle – zona virus.

RESUME

Introduction. Les patients transplantés rénaux avec miss-match pour l'Epstein Barr virus (EBV), donneur séropositif et receveur séronégatif (D+R-), ont un risque augmenté de faire une primo-infection à EBV et de développer une lympho-prolifération post-transplantation (PTLD). L'objectif de cette étude est de caractériser la primo-infection à EBV et les PTLD après transplantation rénale avec un miss-match EBV D+R-, puis d'en déterminer les facteurs de risque.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur 13 centres de transplantation en France où tous les patients transplantés rénaux entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 juin 2020 avec un miss-match EBV D+R- ont été inclus. Nous avons analysé les caractéristiques du receveur, la charge virale et la sérologie EBV, le traitement immunosuppresseur, la prophylaxie antivirale, les infections opportunistes, les épisodes de rejet, la fonction rénale et la mortalité.

Résultats. Nous avons inclus 77 patients avec un miss-match EBV D+R-. La durée de suivi était de 18 à 60 mois. Cinquante-neuf patients (76.5%) ont été primo-infecté par l'EBV dans les 3 mois (IQR : 2 – 5.5) après la greffe rénale. Dix patients (13%) ont développé un PTLD dans les 10.5 mois (IQR : 7 – 14), tous après primo-infection. La prophylaxie antivirale était inversement associée à la primo-infection ($p < 0.01$) et à son délai de survenue ($p = 0.02$) mais pas au développement de PTLD ($p = 0.18$). Le Rituximab en pré-greffe était inversement associée à la primo-infection ($p = 0.02$) mais pas au PTLD ($p = 0.99$). Le traitement d'induction par SAL n'était pas associé à la primo-infection ($p = 0.33$) ni au PTLD ($p = 0.40$).

Conclusion. La primo-infection à EBV est un facteur de risque majeur de PTLD. Il semble que la prophylaxie antivirale et le rituximab en pré-greffe jouent un rôle protecteur dans la primo-infection mais leur efficacité sur le développement des PTLD n'est pas démontré.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
PATIENTS ET METHODES	21
Sélection des patients	21
Monitoring de l'EBV	22
Primo-infection à EBV.....	23
Lympho-prolifération post-transplantation	23
Analyse statistique	24
RESULTATS.....	25
Caractéristiques générales	25
Primo-infection à EBV.....	26
Lympho-prolifération post-transplantation	29
Prophylaxie antivirale.....	33
DISCUSSION	35

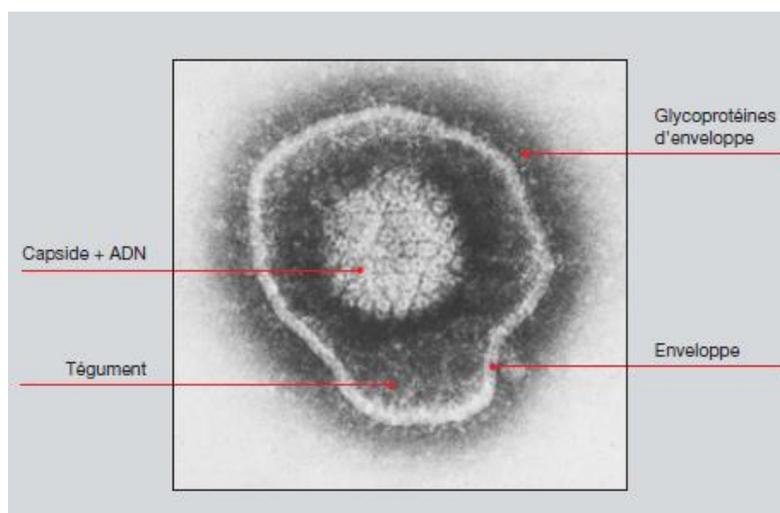
INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement le plus efficace de l'insuffisance rénale terminale à tout âge en termes de survie et de qualité de vie^{1,2}, ainsi qu'en économie de santé³ en comparaison à la dialyse. Le succès d'une transplantation allogénique d'un organe nécessite une immunosuppression efficace chez le receveur afin d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon, un large panel de traitements a donc été développé depuis 40 ans. Cependant l'immunosuppression induite expose à un surrisque de complications dont les principales sont cardiovasculaires, tumorales et infectieuses⁴.

La lympho-prolifération post-transplantation (PTLD) est définie comme la prolifération anormale de cellules lymphocytaires induite par l'immunosuppression utilisée à la suite de la transplantation d'organe. Les PTLD sont relativement fréquent en transplantation rénale avec une prévalence de 1.5% à 5 ans⁵⁻⁷. Leur présentation est très hétérogène, ils sont donc catégorisés selon leur présentation histologique : PTLD non destructeur, PTLD polymorphique, PTLD monomorphique et PTLD Hodgkin-like. Malgré les progrès thérapeutiques, leur pronostic reste sombre avec une mortalité de 50% à 5 ans⁵⁻⁷. On considère que l'Epstein Barr virus (EBV) joue un rôle cytopathogène dans près de 75% des PTLD. L'impact de l'EBV semble plus important sur leur développement lors de la première année (PTLD précoce) par rapport aux années suivantes (PTLD tardif)⁷⁻⁹.

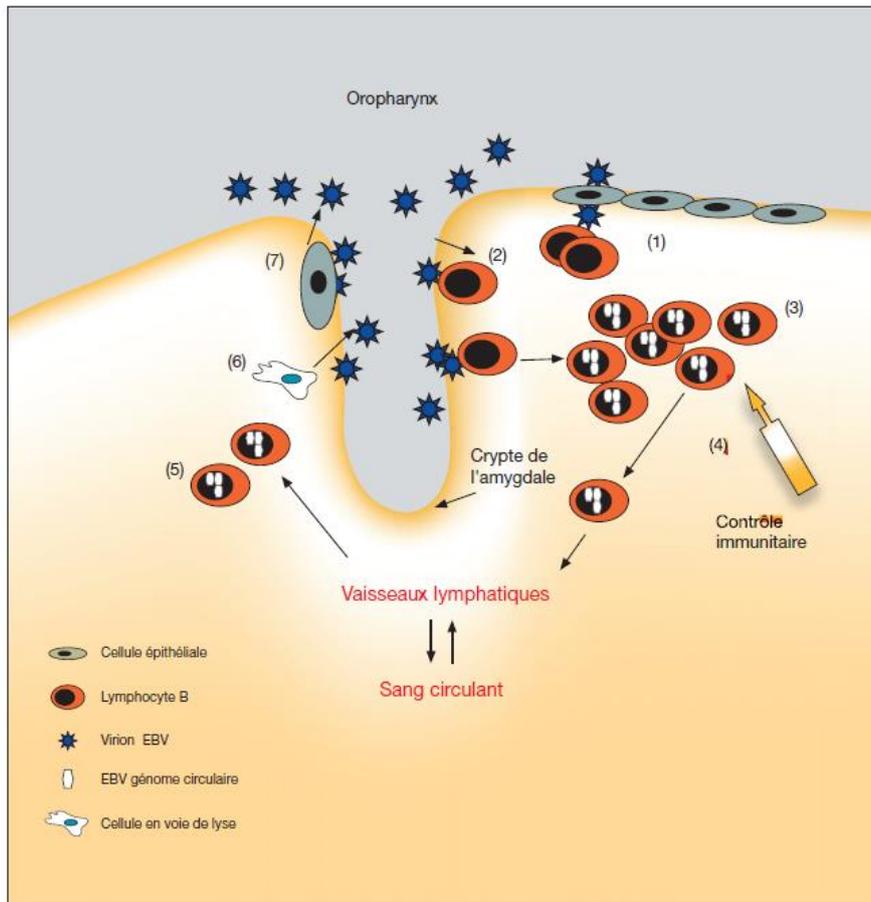
L'EBV est un virus appartenant à la famille des Herpes Human Virus (HHV). Il a été découvert en 1964 lors de l'étude du lymphome de Burkitt par Epstein et Barr. Sa prévalence dans la population générale avoisine les 95% avec une distribution géographique homogène. La séroconversion se fait principalement lors de deux périodes de la vie : pendant les 5 premières années de vie par transmission mère-enfant (pays en voie de développement) et lors de l'adolescence par transmission entre partenaires (pays développés). La transmission se fait principalement par voie salivaire¹⁰.

C'est un virus à ADN double brin de 170 000 paires de bases nucléotidiques codant une centaine de protéines. Il est composé d'une capside formée dans le noyau, et d'une enveloppe développée par le bourgeonnement de la membrane nucléaire. L'ADN viral étant très différent de l'ADN cellulaire, sa réplication ne peut pas être assurée par les enzymes cellulaires : elle exige une ADN polymérase virale. Cette enzyme utilise des nucléotides triphosphorylés, dont la première phosphorylation est réalisée par une protéine virale qui varie selon l'HHV : thymidine kinase (HSV, VZV, EBV), phospho-transférase (CMV, HHV6) ou protein kinase (EBV).



Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection (Bioforma, 2006)

Lors de la primo-infection, le virus pénètre dans l'organisme au niveau de l'oropharynx en infectant les cellules épithéliales. Il s'y multiplie en provoquant une lyse cellulaire. On observe ensuite un relargage de virions qui vont secondairement infecter les lymphocytes B situés à proximité. L'infection des lymphocytes B peut aussi se faire par transcytose ou par contact immédiat dans les cryptes de l'épithélium oropharyngé¹¹.



Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection (Bioforma, 2006)

Les lymphocytes B infectés se mettent alors à proliférer de façon polyclonale par le biais des protéines virales avec une libération importante de virions : c'est le cycle lytique. La plupart du temps, après un temps d'incubation de 4 à 8 semaines, il existe une hyper-prolifération polyclonale réactionnelle des lymphocytes T et NK dirigée vers les cellules infectées qui expriment les antigènes viraux¹². Lorsque la réponse immunitaire est trop importante, on observe un tableau clinique de mononucléose infectieuse caractérisé par de la fièvre, une asthénie importante, des adénopathies cervicales, une splénomégalie et une angine érythémato-pultacée. La prolifération lymphocytaire B est donc contrôlée chez les sujets immunocompétents.

Les lymphocytes B naïfs infectés commencent à se différencier en exprimant des gènes viraux dit de « latence » qui auront pour conséquences, en outre, d'entraîner la prolifération et l'immortalisation cellulaire. On compte 11 gènes regroupés en 3 familles :

- Les gènes codant pour les 6 protéines nucléaires EBNA (Epstein Barr nuclear antigen).
- Les gènes codant pour les 3 protéines membranaires LMP (latent membran protein).
- Les gènes codant pour les EBER (EBV encoded RNA) et les BART (BamHI-A region without rightward transcripts).

Finalement, les lymphocytes B naïfs deviennent des lymphocytes B mémoires quiescents qui n'expriment plus les protéines virales de latence, leur permettant ainsi d'échapper au système immunitaire^{13,14}. Le lymphocyte B mémoire exprime seulement le génome viral sous forme épisomale sans protéines virales^{11,15}. Les phases de latence alternent avec les phases répliquatives où le lymphocyte B s'active et prolifère, résultant en une intense production de virions qui seront relargués et iront d'infecter de nouveaux lymphocytes.

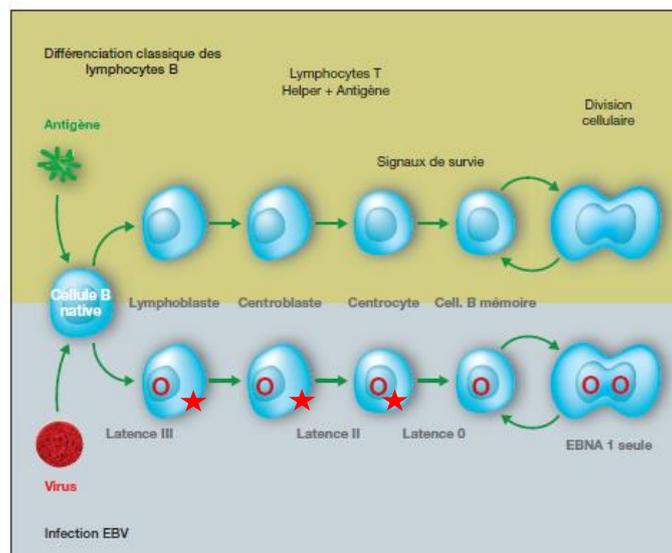


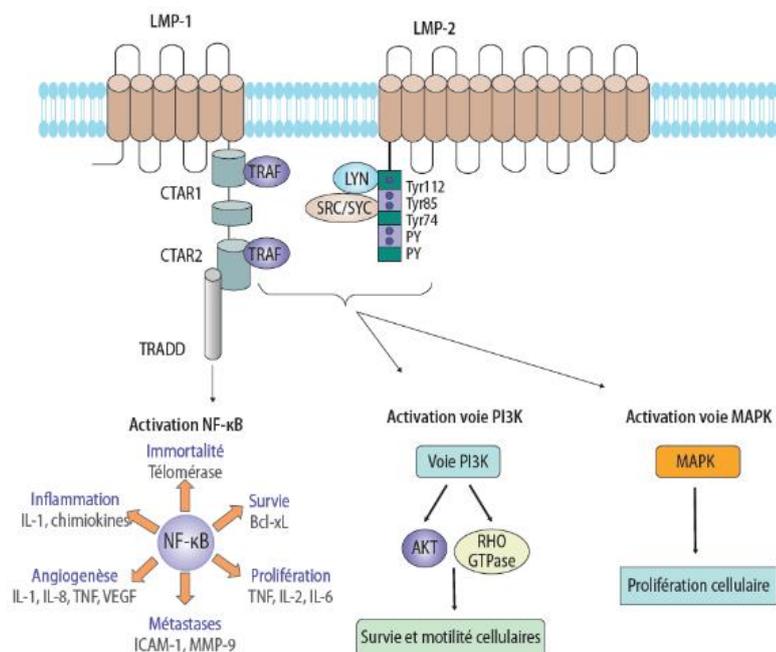
Figure 7 : EBV et tropisme cellulaire B d'après Thorley-Lawson (56)

Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection (Bioforma, 2006)

La prolifération des lymphocytes B induite par l'EBV est majoritairement polyclonale, mais elle peut devenir monoclonale. Lorsque la prolifération devient aberrante il existe normalement un contrôle immunitaire réalisé par les lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes EBV exprimés par le contingent monoclonal. Cependant dans certains cas, en particulier lors des situations d'immunosuppression, la régulation n'est pas suffisante. La prolifération monoclonale peut alors aboutir au développement de lymphomes. Même si le principal réservoir de l'EBV est le lymphocyte B, il peut aussi infecter de façon latente les lymphocytes T / NK ou les cellules épithéliales puis y exercer son rôle pro-oncogène.

La principale protéine oncogène exprimée par l'EBV est la protéine de surface LMP1. Elle mime le récepteur CD40 mais de façon constitutivement active. Par le biais de TRAF et de TRADD, elle active les 3 voies de signalisation permettant la survie ainsi que la prolifération cellulaire : la voie NF- κ B, la voie PI3K et la voie MAPK¹⁵.

De même, la protéine EBNA2 stimule la transcription de certains gènes pro-oncogènes qu'ils soient viraux (ex : LMP1) ou cellulaires (ex : c-myc)¹⁵.



*Oncogenic properties of the Epstein-Barr virus and associated Malignancies
(Correspondances en Onco-Théranostic, 2013)*

Enfin des travaux récents suggèrent que l'EBV agit aussi sur les boucles de rétrocontrôle de l'activation lymphocytaire T, en particulier par surexpression de PDL1 par le biais de LMP1 et EBNA. La réponse immunitaire étant inhibée, le développement des cellules tumorales ne sera plus contrôlé. De même, le rôle de CTLA-4 est supposé mais encore mal compris¹⁶.

Le diagnostic d'infection à EBV se fait principalement par la sérologie pour les patients immunocompétents. La réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes de la capside du virion avec la production d'anticorps anti-VCA (Viral capsid antigen) détectés précocement à partir de 2 semaines, puis elle cible les protéines de latence avec l'apparition d'anticorps anti-EBNA (Epstein Barr nuclear antigen) après 6 à 12 semaines. Une primo-infection à EBV est confirmée par la présence d'IgM anti-VCA ou par l'augmentation des IgG anti-VCA sur deux prélèvements réalisés à distance, associé à l'absence d'anticorps anti-EBNA.

La détection de la charge virale sanguine permet aussi de confirmer une infection active, et sa quantification a possiblement un lien avec la sévérité de l'infection¹². Historiquement les techniques de Polymerase Chain Reaction (PCR) pour l'EBV étaient réalisées sur cellules mononuclées de sang périphérique (CMSP)¹⁷, mais des techniques moins complexes ont été étudiées. Plusieurs études ont démontré une bonne corrélation entre les techniques sur CMSP et sur sang total tout en préservant une bonne sensibilité que ce soit pour l'immunocompétent¹⁸ ou l'immunodéprimé^{19,20}. Les techniques sur plasma semblent moins sensibles chez des patients asymptomatiques²¹ mais peuvent être plus utiles pour les patients symptomatiques²².

Avant une transplantation d'organe solide, comme dans la population générale, seul 5 à 10% des patients sont séronégatifs pour l'EBV. En 2016, Hosseini *et al.* ont montré qu'après une transplantation rénale 60% des receveurs séronégatifs à l'EBV ont une primo-infection à EBV dans les 3 premières années²³. Les mécanismes physiopathologiques de la primo-infection post-transplantation rénale sont encore mal compris. La transmission se ferait soit par le transfert des lymphocytes B du donneur avec le greffon²⁴, soit par la présence de l'EBV dans les cellules tubulaires proximales avec une infection du receveur au cours de la nécrose tubulaire per-transplantation²⁵.

Plusieurs études retrouvent que les receveurs séronégatifs à l'EBV ont un surrisque de développer un PTLD^{5,26}. Le risque de PTLD est multiplié par 5 à 6 en cas de transplantation d'organe solide avec un donneur séropositif et un receveur séronégatif à l'EBV (miss-match EBV D+R-)^{9,27}. Le rôle de la primo-infection à EBV dans le développement des PTLD est donc fortement suspecté mais n'a jamais été confirmé.

Lors d'une transplantation rénale avec miss-match EBV D+R-, il est donc nécessaire de limiter les risques de développement de PTLD. Une des possibilités serait de restreindre les receveurs à des greffons de donneurs séronégatifs. Cependant au vu de la difficulté actuelle d'accès à la greffe et la forte prévalence de l'EBV dans la population générale, cette solution semble difficilement réalisable.

Le traitement immunosuppresseur pourrait être adapté. Actuellement la vigilance est accrue afin de limiter au maximum l'induction par déplétion lymphocytaire car elle est associée à un surrisque de PTLD en population générale^{6,9,26}. L'immunosuppression sera allégée dès que possible, a fortiori si la charge virale est détectable²⁸. Le Belatacept reste contre-indiqué²⁹.

L'utilisation préventive du Rituximab en pré-greffe / post-greffe immédiat³⁰ et de la prophylaxie antivirale^{31,32} peut être discutée mais des investigations supplémentaires sont nécessaires.

Aujourd'hui de nombreux travaux étudient l'efficacité de l'administration de lymphocytes T EBV-spécifiques allogéniques en prévention et en traitement des néoplasies EBV-induites. Même si la plupart des études concernent les greffes de cellules souches hématopoïétiques, l'utilisation en transplantation d'organes solides est en cours d'évaluation³³.

Enfin il est actuellement recommandé par les KDIGO de réaliser un monitoring régulier et rapproché de la charge virale. Cependant en dehors des difficultés à mettre en place cette surveillance, l'interprétation en elle-même de la virémie à EBV est encore complexe³⁴⁻³⁶. De nouvelles techniques sont en cours de développement afin de mesurer l'activité des lymphocytes T CD8 dirigés contre l'EBV³⁷.

Au vu de la littérature actuelle le rôle de la primo-infection à EBV dans le PTLD est fortement suspecté mais n'est pas confirmé, et aucune stratégie préventive efficace n'est définie afin de limiter ces deux événements. Notre étude a donc pour objectif de caractériser la primo-infection à EBV ainsi que les PTLD survenus après une transplantation rénale avec un miss-match EBV D+R-, puis d'en déterminer les facteurs de risque.

PATIENTS ET METHODES

Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur 13 centres de transplantation du groupe Spiesser (Amiens, Angers, Brest, Caen, Clermont, Limoges, Necker, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg et Tours). Nous avons inclus tous les patients de plus de 15 ans transplantés rénaux entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 juin 2020, présentant un miss-match EBV D+R-.

Les patients ont été présélectionnés par le biais de la base Astre pour la majorité, en dehors de 2 centres pour lesquels il a été nécessaire de récupérer les informations localement. Les données ont été recueillies par les investigateurs locaux le jour de greffe puis mensuellement jusqu'au 6^{ème} mois, à 9 mois, à 12 mois, à 18 mois et tous les ans jusqu'à une durée maximale de 5 ans (fin du suivi le 31 décembre 2021).

Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques du receveur ainsi que l'étiologie de l'insuffisance rénale, le rang de la transplantation, la présence d'anticorps dirigés contre le greffon, le statut sérologique CMV et les caractéristiques du donneur. Nous avons également collecté les informations tout au long du suivi : nécessité d'une désimmunisation avant-transplantation (rituximab, échanges plasmatiques), traitement immunosuppresseur d'induction (sérum anti-lymphocytaire (SAL) ou basiliximab) et d'entretien (tacrolimus, ciclosporine A, dérivés de l'acide mycophénolique, corticoïdes, inhibiteurs de mTor), prophylaxie anti-virale (molécule et durée), charge virale CMV, charge virale et la sérologie EBV, numération lymphocytaire, fonction rénale, épisodes de rejets, infections opportunistes, apparition d'un PTLD et survenu d'un décès.

Monitoring de l'EBV

Le monitoring de l'EBV a été réalisé selon les recommandations des Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), c'est-à-dire tous les mois jusqu'à 6 mois puis à 9 mois et 12 mois, ensuite il était recommandé de réaliser une PCR tous les ans. Pour 12 des 13 centres, la charge virale était mesurée sur sang total, alors qu'un centre a réalisé la technique sur sang total jusqu'en juillet 2021 puis sur plasma. La charge virale était exprimée soit en UI /mL (7 centres sur 13) soit en copies /mL (6 centres sur 13). Pour les résultats en copies /mL, un facteur de coefficient de conversion propre à chaque laboratoire a été utilisé pour les convertir en UI /mL afin de permettre l'homogénéisation des résultats comme recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les réactifs utilisés étaient variables selon les centres, et 4 centres ont changé leurs techniques au cours du suivi : Real Time EBV de Abbott® (4 centres), EBV R-gene de Biomerieux® (8 centres), Artus EBV SQ-RGQ (1 centre), 6800 de Roche® (1 centre), Alinity de Roche® (1 centre), RealStar EBV de Altona® (1 centre), QIASymphony de Qiagen® (1 centre). La charge virale EBV était considérée comme positive à partir d'un seuil qui varie selon les centres entre 1.74 et 2.70 log UI /mL en fonction des laboratoires.

La fréquence de réalisation de la sérologie pour l'EBV est mal codifiée par les recommandations internationales et nationales, de façon habituelle elle est réalisée à 6 mois et à 12 mois puis de façon annuelle jusqu'à ce qu'elle se positive. Elle comprend le dosage des anticorps anti-VCA (IgG et IgM) et des anticorps anti-EBNA (IgG). Elle est considérée comme positive dès lors qu'un de ces trois anticorps revient positif. Les réactifs utilisés sont variables selon les centres, certains utilisent différentes techniques en fonction de la situation clinique, et 5 centres ont changé leurs techniques au cours du suivi : Liaison de Diasorin® (8 centres), Architect de Abbott® (7 centres), Alinity de Abbott® (1 centre), Vidas de Biomérieux® (1 centre), Novagnost de Siemens® (2 centres) et Virotech de Ingen® (1 centre).

Primo-infection à EBV

La primo-infection à EBV était définie par la présence d'au moins une PCR virale positive et/ou par l'apparition d'anticorps spécifiques au cours du suivi. Les symptômes au diagnostic ont été recueillis. Les modalités de prise en charge à la suite du diagnostic ont été laissées à l'appréciation des cliniciens.

Du fait d'un monitoring EBV plus régulier et rapproché pendant la première année, le seuil de 12 mois a été défini pour comparer les patients primo-infectés à ceux non primo-infectés.

Lympho-prolifération post-transplantation

La présence d'un PTLD était suspectée lors de l'apparition de signes cliniques non spécifiques (altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes, adénopathies, troubles digestifs et douleurs abdominales, signes neurologiques). Le diagnostic était confirmé à la suite d'une biopsie tissulaire, par une analyse anatomopathologique effectuée par un spécialiste indépendant de l'étude affilié au centre de transplantation du patient. Le PTLD était classé selon la classification de l'OMS 2017 : PTLD non destructeur, PTLD polymorphe, PTLD monomorphe et PTLD Hodgkin-like. L'imputabilité de l'EBV dans la lympho-prolifération était attestée par la mise en évidence des protéines oncogènes de l'EBV par immunohistochimie (EBNA et LMP) ou par recherche de l'ARN viral par hybridation in situ (EBER).

Lors du diagnostic, la plupart des patients avaient un bilan d'extension radiologique, majoritairement par Tomographie par Emission de Positons. Nous avons ensuite recueilli les modifications du traitement immunosuppresseur ainsi que les différentes thérapeutiques débutées (immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie).

Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en médiane et intervalle interquartile (IQR), les variables catégorielles en pourcentage (%). Les variables continues ont été comparées par le test de Mann-Whitney et les variables catégorielles par le test exact de Fisher. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel STATA (StataCorp, Texas, url : <https://www.stata.com>). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Consentement et conflit d'intérêt

Tous les patients ont été informé de l'utilisation de leurs données de façon anonyme et n'ont pas fait part de leur opposition. Une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été faite et le comité éthique de Tours a donné un avis favorable. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec l'étude.

RESULTATS

Caractéristiques générales

Entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 juin 2020, 4776 patients ont eu une transplantation rénale dans les 13 centres du groupe Spiesser. Parmi eux, 82 patients (1.7%) avaient un miss-match sérologique pour l'EBV (D+R-). Nous avons exclu 1 patient devant un suivi trop faible (< 3 mois) et 4 patients du fait de l'absence de monitoring de l'EBV pendant la première année (figure 1). Le suivi médian était de 24 mois (IQR : 24 - 36).

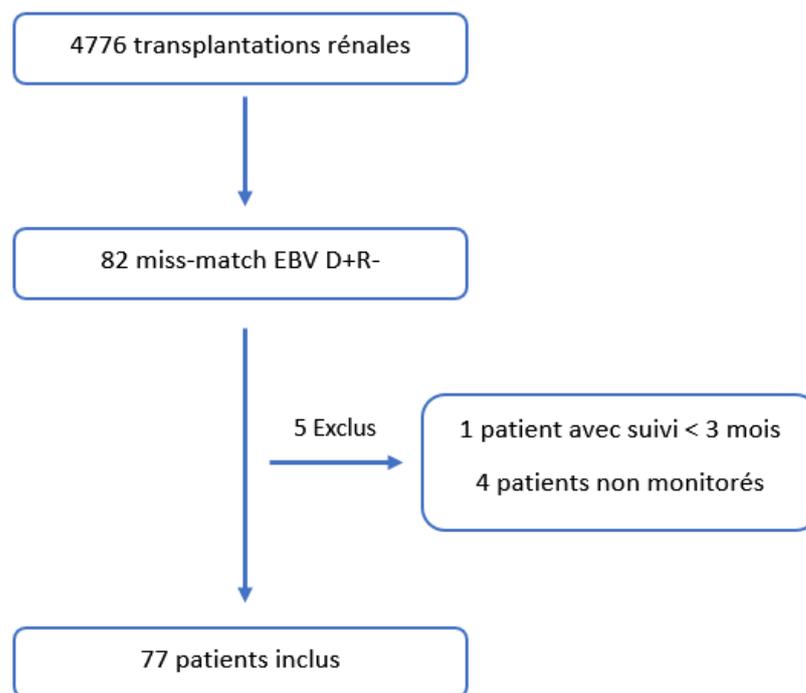


Figure 1 : flow chart.

Les caractéristiques de la population d'étude sont détaillées dans le tableau I. La population était composée de 79% d'homme, l'âge médian était de 43 ans (IQR : 28 – 57). Soixante-quatorze patients (96%) ont été transplantés pour la première fois et 64 patients (83%) ont été dialysés avant la transplantation. La greffe était issue d'un donneur décédé pour 56 patients (73%). Seulement 6 patients (8%) avaient un anticorps anti-HLA spécifique du donneur en pré-transplantation. L'induction a été réalisée par du SAL pour 15 patients (19%) et par du Basiliximab pour les 62 autres (81%). Le traitement immunosuppresseur d'entretien initial comportait l'association tacrolimus - dérivés de l'acide mycophénolique - corticoïdes pour 55 patients (71%), tacrolimus - dérivés de l'acide mycophénolique pour 3 patients (4%) et ciclosporine A - dérivés de l'acide mycophénolique - corticoïdes pour 16 patients (21%). Les 3 autres patients (4%) ont reçu une association de tacrolimus - corticoïdes - azathioprine ou inhibiteur de mTor.

Primo-infection à EBV

Cinquante-neuf patients (76.5%) ont été primo-infectés par l'EBV, dont 57 (97%) dans les 12 premiers mois. Il a été décrit une angine à EBV pour 2 patients (3.5%) et un PTLD au diagnostic pour 3 patients (5%). Pour les autres patients aucun symptôme n'a été rapporté.

La charge virale était détectable pour 54 des 59 patients (92%) après un délai médian de 3 mois (IQR : 2 – 5.5). Elle a persisté tout au long du suivi pour 20 des 54 patients (37%) et s'est négativée pour les 34 autres (63%) après une durée médiane de 1.5 mois (IQR : 0 – 4). Le pic de charge virale était de 3.7 log UI/mL (IQR : 3.0 – 4.3), il est survenu après un délai médian de 6 mois (IQR : 1 - 14).

Tableau 1 : caractéristiques générales de la population.

	<i>Observations</i>	Population générale
	<i>n</i>	(n = 77)
Caractéristiques du receveur		
Age (années), médiane (IQR)	77	43 (28-57)
Sexe masculin, n (%)	77	61 (79)
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)		24 (22-28)
Dialyse avant la greffe, n (%)	77	64 (83)
Néphropathie initiale, n (%)	75	
Polykystose rénale		13 (17)
Diabétique et vasculaire		10 (13)
Glomérulaire		25 (33)
Tubulo-interstitielle		13 (17)
Autre		14 (19)
Caractéristiques du donneur		
Age (années), médiane (IQR)	75	51 (35-60)
Donneur décédé, n (%)	77	56 (73)
Caractéristiques de la greffe		
ABO incompatible, n (%)	77	1 (1)
Rang de greffe, n (%)	77	
1		74 (96)
> 1		3 (4)
Présence d'un DSA JO, n (%)	74	6 (8)
Statut CMV Donneur / Receveur, n (%)	75	
D+R-		29 (39)
D+R+		5 (7)
D-R+		7 (9)
D-R-		34 (45)
Ischémie froide (minutes), médiane (IQR)	76	624 (165-919)
Traitement		
Rituximab en pré-greffe, n (%)	77	5 (6)
Traitement d'induction, n (%)	77	
SAL		15 (19)
Basilixmab		62 (81)
Traitement d'entretien, n (%)	77	
Tacrolimus		61 (79)
Ciclosporine A		16 (21)
Dérivés de l'acide mycophénolique		74 (96)
Inhibiteur de mTOR		2 (3)
Azathioprine		1 (1)
Corticoïdes		75 (97)
Prophylaxie antivirale initiale, n (%)	77	47 (61)
Suivi post-greffe		
Primoinfection à EBV, n (%)	77	59 (76)
Date de primo-infection, médiane (IQR)	59	3 (2-6)
PTLD, n (%)	77	10 (13)
Date de PTLT, médiane (IQR)	10	10.5 (7-14)
Infection à CMV, n (%)	77	14 (18)
Rejet, n (%)	77	7 (9)
Perte greffon, n (%)	77	2 (3)
Deces, n (%)	77	6 (8)
Durée suivi (mois), médiane (IQR)	77	24 (24-36)

IMC = indice de masse corporelle; DSA = anticorps donneur spécifique; SAL = sérum anti-lymphocytaire; CMV = cytomégalo virus; EBV = Epstein Barr virus; PTLT = lympho-prolifération post-transplantation.

Sur l'ensemble des patients virémiques, 39 patients (72%) ont eu une sérologie EBV parmi lesquels 38/39 (97%) ont séroconverti après un délai de 12 mois (IQR : 6 – 12). Les anticorps étaient pour la plupart des IgG anti-VCA (87%) mais les IgM anti-VCA ont été détecté dans 17 cas (45%) et les anti-EBNA dans 7 cas (18%).

Cinq patients sur 59 (8.5%) avaient une sérologie EBV positive sans virémie détectable. La séroconversion a été diagnostiquée systématiquement lors de la première année. A savoir que le suivi mensuel par charge virale n'a pas été complet pour 2 patients (40%).

La comparaison des caractéristiques des patients ayant eu une primo-infection à EBV au cours de la première année (groupe PI+) à ceux qui n'ont pas présenté de primo-infection à EBV (groupe PI-) est détaillée dans le tableau II. En analyse univariée, le statut CMV du donneur ($p < 0.01$), le Rituximab en pré-greffe (2% groupe PI+ vs. 20% groupe PI-, $p = 0.02$) et la prophylaxie antivirale (51% groupe PI+ vs. 90% groupe PI-, $p < 0.01$) étaient associés à la primo-infection à EBV. L'utilisation de SAL n'était pas associée à la primo-infection (23% groupe PI+ vs. 10% groupe PI-, $p = 0.33$).

La primo-infection n'était pas significativement associée à un taux plus important de rejet (9% groupe PI+ vs. 10% groupe PI-, $p = 0.99$), de perte de greffon (4% groupe PI+ vs. 0% groupe PI-, $p = 0.99$) et de décès (10% groupe PI+ vs. 0% groupe PI-, $p = 0.33$).

Tableau 2 : facteurs de risque de primo-infection à EBV au cours de la première année (analyse univariée).

	Observations n	Absence de primo-infection (n = 20)	Observations n	Primo-infection (n = 57)	p
Caractéristiques du receveur					
Age (années), médiane (IQR)	20	31 (23-53)	57	46 (31-59)	0.06
Sexe masculin, n (%)	20	13 (65)	57	48 (84)	0.11
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)	19	24 (21-32)	57	24 (22-27)	0.79
Dialyse avant la greffe, n (%)	20	19 (95)	57	45 (79)	0.17
Néphropathie initiale, n (%)	19		56		0.66
Polykystose rénale		4 (21)		9 (16)	
Diabétique et vasculaire		1 (5)		9 (16)	
Glomérulaire		8 (42)		17 (30)	
Tubulo-interstitielle		2 (11)		11 (20)	
Autre		4 (21)		10 (18)	
Caractéristiques du donneur					
Age (années), médiane (IQR)	20	12 (60)	57	44 (77)	0.15
Donneur décédé, n (%)	19	48 (30-59)	56	51 (37-61)	0.56
Caractéristiques de la greffe					
ABO incompatible, n (%)	20	1 (5)	57	0 (0)	0.26
Rang de greffe, n (%)	20		57		0.99
1		19 (95)		55 (96)	
> 1		1 (5)		2 (4)	
Présence d'un DSA JO, n (%)	19	2(10)	55	4 (7)	0.73
Statut CMV Donneur / Releveur, n (%)	20		55		<0.01
D+R-		9 (45)		20 (36)	
D+R+		4 (20)		1 (2)	
D-R+		3 (15)		4 (7)	
D-R-		4 (20)		30 (55)	
Ischémie froide (minutes), médiane (IQR)	19	660 (57-951)	57	624 (322-951)	0.61
Traitement					
Rituximab en pré-greffe, n (%)	20	4 (20)	57	1 (2)	0.02
Traitement d'induction, n (%)	20		57		0.33
SAL		2 (10)		13 (23)	
Basilixmab		18 (90)		44 (77)	
Traitement d'entretien, n (%)					
Anticalcineurine	20	20 (100)	57	57 (100)	1
Dérivés de l'acide mycophénolique	20	20 (100)	57	54 (95)	0.56
Inhibiteur de mTOR	20	0 (0)	57	2 (4)	0.99
Azathioprine	20	0 (0)	57	1 (2)	0.99
Corticoïdes	20	19 (95)	57	56 (98)	0.46
Prophylaxie antivirale initiale, n (%)	20	18 (90)	57	29 (51)	<0.01
Suivi					
PTLD, n (%)	20	0	57	10 (18)	0.04
Infection à CMV, n (%)	20	3 (15)	57	11 (19)	0.99
Rejet, n (%)	20	2 (10)	57	5 (9)	0.99
Perte greffon, n (%)	20	0 (0)	57	2 (4)	0.99
Deces, n (%)	20	0 (0)	57	6 (10)	0.33
Durée suivi (mois), médiane (IQR)	20	30 (24-48)	57	24 (24-36)	0.31

IMC = indice de masse corporelle; DSA = anticorps donneur spécifique; SAL = sérum anti-lymphocytaire; CMV = cytomégalovirus; EBV = Epstein Barr virus; PTLD = lympho-prolifération post-transplantation.

Lympho-prolifération post-transplantation

Les caractéristiques de chacun des PTLD sont détaillées dans la table III. La prévalence des PTLD était de 10 cas sur 77 patients (13%) avec un délai médian d'apparition de 10.5 mois après la transplantation rénale (IQR : 7 – 14). L'âge médian au diagnostic était de 49 ans (IQR : 42 – 69). L'ensemble des PTLD sont survenus chez des patients primo-infectés à l'EBV. Pour les 7 patients où le monitoring de l'EBV était complet, le PTLD est apparu 9 mois après la primo-infection (IQR : 5 -14). La charge virale EBV médiane au

diagnostic était de 3.9 log UI/mL (IQR : 3.6 – 5). La localisation était très variable. Dans la majorité des cas l’histologie retrouvait un lymphome B diffus à grandes cellules (70%), mais il y avait 3 PTLD polymorphiques (30%). L’ensemble des PTLD avaient les marqueurs de l’EBV à l’examen anatomopathologique. La totalité des patients ont eu une réduction de l’immunosuppression, 6 (60%) ont reçu du rituximab et 4 (40%) ont été traité par chimiothérapie. Un patient (10%) a perdu son greffon, et 3 (30%) sont décédés.

Les caractéristiques des patients ayant développé un PTLD (groupe PTLD+) ont été comparé aux autres (groupe PTLD-) dans le tableau IV. La primo-infection à EBV était significativement associée au développement de PTLD (100% groupe PTLD+ vs. 70% groupe PTLD-, $p = 0.04$). Contrairement à la primo-infection, le rituximab administré en pré-greffe (0% groupe PTLD+ vs. 7% groupe PTLD-, $p = 0.99$) et la prophylaxie antivirale (40% groupe PTLD+ vs. 64% groupe PTLD-, $p = 0.18$) n’étaient pas significativement associés au PTLD.

La survenue d’un PTLD n’était pas associée à un taux plus important de rejet (20% groupe PTLD+ vs. 2% groupe PTLD-, $p = 0.22$) et de perte de greffon (10% groupe PTLD+ vs. 1% groupe PTLD-, $p = 0.24$) mais était significativement associée au décès (30% groupe PTLD+ vs 4% groupe PTLD-, $p=0.03$).

Tableau 3 : résumé des caractéristiques des lympho-prolifération post-transplantation.

No.	Sexe	Age ^o Années	Induction	Délai post-greffe Mois	Délai post primo-infection Mois	Pic charge virale* log UI/ml	Prophylaxie antivirale*	Localisation	Histologie	Statut EBV	Traitement	Perte du greffon	Décès
1	H	69	Basiliximab	9	7	4	Non	ORL - rate	LBDGC	+	Arret Cellcept et tacrolimus Reprise corticoïdes R-CHOP	Non	Non
2	F	45	Basiliximab	18	17	5.3	Valaciclovir 3 mois	Ganglionnaire	Lymphadénite de type Pringer Kuchinka	+	Rituximab	Non	Non
3	H	29	Basiliximab	1	0	5.5	Non	Greffon	LBDGC	+	Rituximab	Non	Non
4	H	78	Basiliximab	14	12	5.15	Valganciclovir 6 mois	Tube digestif - système nerveux central	LBDGC	+	Arret Cellcept et tacrolimus Arret Cellcept et tacrolimus	Non	Oui
5	H	70	SAL	7	5	2.9	Valganciclovir Pas d'arrêt	ORL - poumon - foie - rate - tube digestif - rein	LBDGC	+	Reprise corticoïdes 4 cures de Rituximab	Oui	Oui
6	H	25	Basiliximab	5	1	3.6	Non	Ganglionnaire	Lymphoprolifération mononucléose-like	+	Arret Cellcept	Non	Non
7	H	41	Basiliximab	12	NR	3.38	Non	ORL	Lymphoprolifération T polymorphe réactionnelle	+	Diminution Cellcept Arret Cellcept et ciclosporine Reprise corticoïdes	Non	Non
8	F	75	SAL	32	20	4.62	Valganciclovir 6 mois	Système nerveux central	LBDGC	+	Rituximab Methotrexate + Cytarabine Diagnostic initial	Non	Non
9	F	47	SAL	12	9	3.7	Non	Tube digestif - poumon	LBDGC	+	Arret tacrolimus et everolimus R-CHOP (x3) Récidive à M24 Rituximab - Gemcitabine - Oxaliplatine	Non	Oui
10	H	51	Basiliximab	8	NR	2.89	Non	ORL	LBDGC	+	Rituximab Vincristine + Doxorubicine + Cyclophosphamide	Non	Non

^o Au diagnostic de PTLD.

* Avant le diagnostic de PTLD.

EBV = Epstein Barr virus; SAL = sérum anti-lymphocytaire; LBDGC = lymphome B diffus à grandes cellules; NR = non réalisable; R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, corticoïdes.

Tableau 4 : facteurs de risque de PTLD (analyse univariée).

	Observations n	Absence de PTLD (n = 67)	Observations n	PTLD (n = 10)	p
Caractéristiques du receveur					
Age (années), médiane (IQR)	67	42(28-55)	10	48(41-69)	0.12
Sexe masculin, n (%)	67	54 (80)	10	7 (70)	0.43
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)	66	24 (22-28)	10	24 (22-27)	0.78
Dialyse avant la greffe, n (%)	67	55(82)	10	9 (90)	0.99
Néphropathie initiale, n (%)	65		10		0.75
Polykystose rénale		11(17)		2 (20)	
Diabétique et vasculaire		9 (14)		1 (10)	
Glomérulaire		22 (34)		3 (30)	
Tubulo-interstitielle		12(18)		1 (10)	
Autre		11 (17)		3 (30)	
Caractéristiques du donneur					
Donneur décédé, n(%)	67	48 (72)	10	8 (80)	0.72
Age donneur (years), median(IQR)	66	48 (32-57)	9	61 (53-62)	0.02
Caractéristiques de la greffe					
ABO incompatible, n(%)	67	1 (1)	10	0(0)	0.99
Première greffe, n(%)	67	64 (96)	10	10(100)	0.99
Présence d'un DSA JO, n(%)	64	6 (9)	10	0 (0)	0.64
Statut CMV Donneur/Receveur, n (%)	66		9		0.5
D+R-		27(41)		2 (22)	
D+R+		5 (8)		0 (0)	
D-R+		6 (9)		1 (11)	
D-R-		28 (42)		6 (67)	
Ischémie froide (minutes), median(IQR)	66	613 (111-840)	10	769 (300-922)	0.46
Traitement					
Rituximab en pré-greffe, n (%)	67	5 (7)	10	0 (0)	0.99
Traitement d'induction, n (%)	67		10		0.4
SAL		12 (18)		3 (30)	
Basilixmab		88 (82)		7 (70)	
Traitement d'entretien, n (%)					
Anticalcineurine	67	67 (100)	10	10 (100)	1
Dérivés de l'acide mycophénolique	67	65 (97)	10	9 (90)	0.35
Inhibiteur de mTOR	67	1 (1)	10	1 (10)	0.24
Azathioprine	67	1 (1)	10	0 (0)	0.99
Corticoïdes	67	65 (97)	10	10 (100)	0.99
Prophylaxie antivirale initiale, n (%)	67	43 (64)	10	4 (40)	0.18
Primo-infection à EBV la première année					
Primo-infection à EBV, n (%)	67	47 (70)	10	10 (100)	0.04
Date de primo-infection (mois), médiane (IQR)	47	3 (2-6)	10	2.5 (2-8)	0.82
Pic de virémie EBV (log UI/mL), médiane (IQR)	32	3.8 (3.1-4.3)	7	3.85 (3.38-5.15)	0.14
Date du pic de virémie (mois), médiane (IQR)	32	9 (4-12)	7	10.5 (7-12)	0.92
Suivi					
Infection à CMV, n (%)	67	12 (18)	10	2 (20)	0.99
Rejet, n (%)	67	5 (7)	10	2 (20)	0.22
Perte greffon, n (%)	67	1 (1)	10	1 (10)	0.24
Deces, n (%)	67	3 (4)	10	3 (30)	0.03
Duree suivi (mois), médiane (IQR)	67	24 (24-48)	10	34 (24-36)	0.91

IMC = indice de masse corporelle; DSA = anticorps donneur spécifique; SAL = sérum anti-lymphocytaire; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein Barr virus; PTLD =lympho-prolifération post-transplantation.

Prophylaxie antivirale

La prophylaxie antivirale a été initiée en post-greffe immédiat (dans les 14 premiers jours) pour 47 patients (61%) en raison d'un statut CMV :

- D+R+ pour 5 patients (10%),
- D+R- pour 28 patients (60%),
- D-R+ pour 4 patients (8%),
- D-R- pour 9 patients (20%) et inconnu pour 1 patient (2%).

Le traitement antiviral était du valganciclovir pour 42 patients (91%) et du valaciclovir pour 5 patients (9%). Lors de la première année, un traitement préventif par valaciclovir a été débuté pour 3 autres patients (6%), cela a été instauré après la primo-infection à EBV pour l'ensemble des cas et après le diagnostic de PTLD dans 2 cas sur 3 (66%).

La durée médiane de la prophylaxie antivirale était de 6 mois (IQR : 5 - 9). Cinq patients n'ont pas eu d'arrêt de la prophylaxie au cours du suivi. Parmi les 42 patients ayant arrêté leur prophylaxie, 7 (17%) ont repris le traitement après un délai médian de 1 mois (IQR : 1 – 2.5).

La comparaison des patients qui ont reçu une prophylaxie antivirale en post-greffe comparé aux patients non traités est détaillée dans le tableau V.

Parmi les patients traités par prophylaxie, 29 patients (62%) ont développé une primo-infection dans la première année, après un délai médian de 5 mois après la greffe (IQR : 3 – 6). Vingt-trois patients (79%) ont développé leur primo-infection pendant le traitement. Les 6 autres (21%) ont été infecté après l'arrêt de la prophylaxie dans un délai médian de 4 mois (IQR : 2 – 7). L'incidence de la primo-infection à EBV était significativement plus faible dans le groupe prophylaxie (62% groupe prophylaxie vs. 93% groupe sans prophylaxie, $p < 0.01$) et le délai de survenue était significativement plus long (5 mois post-transplantation groupe prophylaxie vs. 2.5 mois groupe sans prophylaxie, $p = 0.02$).

La prophylaxie antivirale n'était pas significativement associée au développement de PTLD (9% groupe prophylaxie vs. 20% groupe sans prophylaxie, $p = 0.18$) ni au délai de survenu (16 mois groupe prophylaxie vs. 8.5 mois groupe sans prophylaxie, $p = 0.09$). Cependant, le délai entre le diagnostic de primo-infection à EBV et de PTLD était significativement plus long pour les patients traités par prophylaxie (14.5 mois groupe prophylaxie vs. 0.5 mois groupe sans prophylaxie, $p = 0.03$).

Tableau 5 : impact de la prophylaxie antivirale sur la primo-infection à EBV et le développement de PTLD (analyse univariée).

	Observations <i>n</i>	Absence de prophylaxie (<i>n</i> = 30)	Observations <i>n</i>	Prophylaxie (<i>n</i> = 47)	<i>p</i>
Primo-infection à EBV la première année					
Primo-infection à EBV, <i>n</i> (%)	30	28 (93)	47	29 (62)	< 0.01
Date de primo-infection (mois), médiane (IQR)	28	2.5 (1.5-3)	29	5 (3-6)	0.02
PTLD					
PTLD, <i>n</i> (%)	30	6 (20)	47	4 (9)	0.18
Date du PTLD (mois), médiane (IQR)	6	8.5 (5-12)	4	16 (10.5-25)	0.09
Délai primo-infection à EBV / PTLD (mois), médiane (IQR)	6	0.5 (0-7)	4	14.5 (8.5-18.5)	0.03

EBV = Epstein Barr virus; PTLD = lympho-prolifération post-transplantation.

DISCUSSION

Notre étude est à notre connaissance une des plus grandes cohortes analysant la primo-infection à EBV en transplantation rénale. Elle a permis de suivre 77 patients transplantés rénaux, répartis sur 13 centres de transplantation, ayant un miss-match EBV D+R-, pendant une durée médiane de 2 ans. Nous avons montré que près de trois quarts des patients ont eu une primo-infection à EBV dans la première année. Les deux principaux facteurs protecteurs de primo-infection étaient la prophylaxie antivirale et le traitement par Rituximab en pré-greffe. Par ailleurs, la primo-infection était le seul facteur de risque de développer un PTLD. La prophylaxie antivirale ne réduit pas le risque de développer un PTLD mais elle allonge le délai entre la primo-infection à EBV et la survenue du PTLD.

La primo-infection était définie par l'apparition d'une virémie à EBV ou à la suite d'une séroconversion au cours du suivi. En effet, nous avons observé chez certains patients une séroconversion sans avoir mis en évidence de virémie à EBV. L'incidence de la primo-infection était de 76%. Le délai médian était de 3 mois après la greffe et apparaissait dans 97% des cas lors de la première année, mais il était allongé par l'utilisation d'une prophylaxie antivirale. Ces résultats sont concordants le travail de Martin *et al.* qui met en évidence une virémie chez 60% des cas après un délai médian de 4 mois³⁸.

Pour les patients ayant un miss-match EBV D+R-, la survenue d'une primo-infection est un facteur de risque de PTLD. En effet l'incidence du PTLD dans notre cohorte était de 13%, et l'ensemble des cas sont survenus chez des patients primo-infectés. L'examen histologique retrouvait systématiquement les marqueurs d'une prolifération EBV induite. Ces résultats sont proches de ceux de Kumar *et al.* avec 17% des patients qui ont développé un PTLD dont 96% après l'apparition d'une virémie positive³⁹.

En revanche nous n'avons pas observé une plus forte incidence de rejet, de perte de greffon et de mortalité pour les patients qui ont eu une primo-infection à EBV. Ces résultats sont concordants avec les études précédentes^{23,38}.

Notre étude met en évidence que la prophylaxie antivirale, principalement par valganciclovir, était non seulement un facteur protecteur de primo-infection à EBV mais aussi qu'elle retardait son délai de survenue ainsi que celui du PTLD. La principale molécule utilisée était le valganciclovir (91%) du fait d'une indication de traitement en prévention de l'infection à CMV. L'ensemble des patients traités par valaciclovir (9%) ont développé une primo-infection dans la première année. Même si un effet *in vitro* du valaciclovir semble exister contre l'EBV, son efficacité clinique est limitée⁴⁰.

L'efficacité de la prophylaxie antivirale sur la primo-infection avait déjà été rapporté par Ville *et al.*³¹. En 2018, dans une étude rétrospective sur 73 transplantés rénaux adultes séronégatifs pour l'EBV (90% avec miss-match D+R-), ils montraient que la prophylaxie antivirale (valganciclovir et valaciclovir) retardait mais ne réduisait pas le risque de primo-infection à EBV. Seulement 40% des patients étaient devenus virémiques dans les 100 premiers jours post-greffe après traitement antiviral contre 80% en l'absence de traitement. Cependant la différence n'existait plus à 1 an, les patients ayant développé leur primo-infection après l'arrêt de la prophylaxie. Une autre étude, se basant sur un effectif plus faible de patients, retrouvait un taux de primo-infection divisé par 2 dans la première année en cas de prophylaxie antivirale par ganciclovir ou valganciclovir⁴¹. Enfin en 2020, Albatati *et al.* confirmaient ces résultats avec 2.5 fois moins de patients ayant développé une virémie EBV avec un traitement préventif par valganciclovir à 12 mois post-transplantation⁴².

L'efficacité de la prophylaxie antivirale sur le développement des PTLD n'est pas connue. Nous n'avons pas observé de réduction significative du nombre de PTLD pour les patients traités par antiviral mais une tendance à la baisse (9% dans le groupe traité contre 20%). Cependant l'ensemble des PTLD se sont développés chez des patients ayant eu une primo-infection à EBV. L'absence d'association pourrait principalement être dû à un manque de puissance, le PTLD étant un événement rare. Nous montrons par ailleurs que le traitement antiviral retardait le développement du PTLD, avec un délai médian qui augmentait de 8 à 16 mois post-transplantation, et qu'il allongeait significativement le délai entre la primo-infection et le PTLD. Cela permettrait d'être plus à distance de la greffe afin d'adapter la prise en charge et de retarder l'allègement du traitement immunosuppresseur au-delà de la première année où le risque de rejet est moindre.

Dans une cohorte de 18 patients transplantés pulmonaires, Malouf *et al.* retrouvaient un effet protecteur de la prophylaxie antivirale pour des receveurs séronégatifs pour l'EBV³². En 2017 une méta-analyse concluait à une absence d'efficacité de la prophylaxie antivirale chez les transplantés avec miss-match EBV D+R- cependant elle était basée sur des sous-groupes d'études non élaborées pour répondre à cette problématique spécifique, la plupart de faible effectif⁴³. La dernière étude en date est celle de Ville *et al.*, la prophylaxie diminuait le risque de PTLD après la première année³¹.

L'impact du valganciclovir en post-greffe immédiat sur la primo-infection à EBV, et possiblement sur le développement du PTLD, peut être expliqué par son action à la phase initiale de la transmission virale. Le valganciclovir est métabolisé en un analogue nucléosidique qui a pour effet d'inactiver l'ADN polymérase virale. Afin d'être actif il doit initialement être phosphorylé par des enzymes virales, principalement la Protein Kinase⁴⁰. Cependant ces protéines virales sont présentes dans les lymphocytes B uniquement lors du cycle lytique, c'est-à-dire lors de la primo-infection ou des réactivations.

Dans le cas du miss-match EBV D+R-, les mécanismes de la primo-infection sont encore mal compris. Elle implique les cellules du donneur, principalement des lymphocytes B, et le cycle lytique de l'EBV²⁴. Le traitement antiviral serait à l'origine d'une inhibition de la réactivation du virus présent dans les cellules du donneur, ou tout du moins d'une réduction de la quantité de virions sanguins qui iront infecter les lymphocytes B du receveur⁴⁴. Lorsque la prophylaxie est arrêtée, deux hypothèses sont possibles : soit l'EBV resté latent dans les cellules du donneur infecte le receveur soit l'EBV a préalablement infecté le receveur et l'arrêt de la prophylaxie lui permet de proliférer. La protection contre la primo-infection à EBV après transplantation induite par la prophylaxie antivirale a ensuite un impact direct sur le développement des PTLD. Il existe probablement aussi un effet complémentaire du traitement antiviral par la réduction du nombre de cellules infectées, et donc à risque de prolifération non contrôlée³¹.

Nous avons montré que l'utilisation de rituximab avant la transplantation diminuait significativement le risque de primo-infection à EBV. D'autre part, aucun patient traité par rituximab n'a développé de PTLD. Deux études sont en faveur d'un effet protecteur du rituximab sur le développement de PTLD. La première comparait deux groupes dont l'un était traité par une injection de rituximab 4 semaines avant la greffe : on observait une réduction du taux de primo-infection à EBV et de PTLD, mais les deux groupes était de faible effectif (17 patients au total) et non comparables (donneurs vivants versus donneurs décédés)³⁰. En 2020, Ville *et al.* ont rapporté le cas de 4 patients traités en post-transplantation immédiat par rituximab, immunoglobulines polyvalentes et prophylaxie antivirale : aucun patient n'a développé de primo-infection à EBV ou de PTLD à 2 ans de suivi⁴⁵. L'efficacité supposée du rituximab repose sur la déplétion lymphocytaire B qui empêcherait l'infection du receveur en post-greffe.

Un essai randomisé multicentrique est en cours en France afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab dans la prévention du développement des PTLD chez les transplantés rénaux avec miss-match EBV D+R-⁴⁶.

Le rituximab a aussi été utilisé de façon curative pour une virémie à EBV élevée, même si aucun seuil n'a encore été défini. Trois des patients suivis dans notre étude ont eu un traitement par rituximab en raison d'une charge virale importante, aucun d'entre eux n'a développé de PTLD.

Dans notre cohorte, le traitement d'induction (SAL vs. basiliximab) n'était ni associé à la primo-infection à EBV ni au développement de PTLD, mais la proportion de patients traités par SAL (20%) était plus faible que dans la population générale des transplantés. Alors qu'il est reconnu que l'induction par déplétion lymphocytaire T est à surrisque de réactivation de l'EBV⁴⁷⁻⁴⁹, elle ne semble pas majorer le risque de primo-infection²³. Concernant le PTLD, tout statut EBV confondu, la déplétion lymphocytaire T est associée à un plus haut risque de PTLD^{6,9,26}. Actuellement certains centres limitent donc au maximum l'utilisation d'anticorps déplétants T en cas de miss-match EBV D+R-. Sur une population de 6 500 transplantés rénaux avec miss-match EBV D+R-, Sampaio *et al.* retrouvent un risque multiplié par 6 de PTLD en cas de traitement par thymoglobuline ou par basiliximab comparé aux patients sans traitement d'induction²⁷. Cependant on ne retrouve pas dans la littérature d'études comparant l'induction par SAL au basiliximab.

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de rôle du traitement immunosuppresseur d'entretien sur la survenue de la primo-infection à EBV ou sur le développement de PTLD. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude analysant le risque de primo-infection à EBV selon le traitement d'entretien, et les rares études s'intéressant au risque de PTLD ne retrouvent aucune différence pour le traitement d'entretien^{23,50}.

L'allègement du traitement immunosuppresseur est fréquent à la suite du diagnostic d'une virémie à EBV³⁹. Cependant ces modifications ne sont pas homogènes et il nous a été impossible d'analyser l'ensemble des données sur les modifications de posologies ou sur les objectifs de résiduelles pour notre étude.

Dans notre cohorte, on observe 2 patients qui ont été traité par Belatacept mais le traitement a été initié après que la primo-infection ait eu lieu. En effet l'utilisation de ce traitement est contre-indiquée en cas de sérologie EBV négative du fait du risque important de PTLD²⁹. Il est à noter que parmi ces 2 patients, aucun n'a développé de PTLD.

Dans notre étude la charge virale n'est pas corrélée au risque de PTLD. Il a été décrit que l'importance du pic de la charge virale ainsi que son augmentation brutale et sa persistance au cours du temps au cours du temps sont des facteurs de risque de PTLD^{36,48}. Cependant nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative du pic de virémie chez les patients ayant fait un PTLD. Il est difficile d'établir une valeur seuil permettant de recommander le dépistage des PTLD³⁴, deux études ont proposé un seuil d'alerte à 6 log copies/mL^{35,36}. Dans notre cohorte, aucun des 10 patients ayant développé un PTLD n'avait une virémie aussi importante. La charge virale médiane au diagnostic était de 3.9 log UI/mL. La virémie à EBV peut être considérée comme un marqueur indirect de l'immunosuppression du patient⁴⁸, mais aussi comme le témoin direct de la prolifération anormale de cellules infectées¹⁷.

Notre étude a plusieurs limites. La principale est le caractère rétrospectif avec une surveillance de l'EBV parfois hétérogène. Le diagnostic de primo-infection est associé à la qualité du monitoring de la charge virale EBV³⁹, d'autant plus que la plupart des primo-infections sont asymptomatiques. Si on considère un monitoring régulier de l'EBV comme la réalisation d'au moins une charge virale tous les 3 mois pendant la première année, on observe près de 30% des patients avec une surveillance incomplète. La sérologie est alors utile afin de limiter l'impact des données manquantes et de compenser la nature parfois transitoire de la virémie.

Une autre limite est la variabilité de la quantification de la charge virale EBV. Premièrement il n'existe pas de consensus sur le compartiment sanguin où l'ADN viral doit être recherché : sang total ou plasma. De plus la plupart des études quantifient la virémie en copies/mL avec des réactifs différents. Du fait d'une forte variabilité des mesures entre les laboratoires⁵¹, l'OMS a donc mis en place en 2012 un test diagnostique standardisé afin d'exprimer les résultats en unités internationales (UI). En accord avec les dernières recommandations, notre étude se base donc sur des résultats en UI sur des échantillons de sang total.

CONCLUSION

Il est admis qu'en cas de miss-match EBV D+R- la primo-infection à EBV est un événement fréquent et souvent asymptomatique. Cependant elle peut se compliquer de développement de PTLD qui est un événement rare mais responsable d'une morbi-mortalité importante.

Dans notre cohorte de transplantés rénaux avec miss-match EBV D+R-, 10% des patients ont développé un PTLD. Malheureusement nous n'avons pas retrouvé de facteurs au moment de la transplantation qui pourraient nous alerter sur les patients à risque d'évoluer défavorablement, que ce soit sur les caractéristiques initiales ou sur les traitements immunosuppresseurs. La prophylaxie antivirale semble diminuer le risque de primo-infection à EBV et retarder sa survenue. Il n'a pas été retrouvé de réduction du risque de PTLD mais le traitement antiviral pourrait allonger le délai entre la primo-infection et le PTLD voire retarder son développement, permettant d'adapter la prise en charge à une période plus opportune. Enfin, l'utilisation de rituximab en pré-greffe diminue le risque de primo-infection à EBV et, peut-être, de PTLD. Il est nécessaire de confirmer le rôle protecteur de la prophylaxie antivirale et du rituximab, sur la primo-infection à EBV et le PTLD, par des études randomisées avec un effectif plus important et un suivi plus long.

Le monitoring de l'EBV reste primordial dans la surveillance, d'autant que la primo-infection est majoritairement asymptomatique, mais aucun seuil absolu de virémie n'est encore défini pour orienter vers le diagnostic de PTLD. La réalisation d'une imagerie à la recherche d'un PTLD semble tout de même justifiée en cas de virémie supérieure à 4 log UI/mL. Cependant en l'absence de diagnostic PTLD, aucune stratégie thérapeutique n'est clairement définie. L'utilisation de rituximab est à discuter mais actuellement aucune étude ne prouve son efficacité.

REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998;9(11):2135-2141. doi:10.1681/ASN.V9112135
3. Haute Autorité de Santé. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Published online 2014.
4. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2019;73(6):866-879. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.031
5. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(11):2735-2742. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01540.x
6. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004;4(2):222-230. doi:10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x
7. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2016;29(4):483-493. doi:10.1111/tri.12744
8. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinico-pathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2433-2440. doi:10.3109/10428194.2013.780655
9. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. 2012;12(3):682-693. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x
10. Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2002;186(6):731-736. doi:10.1086/342596
11. Seigneurin JM, Fafi-Kremer S, Baccard M, Morand P. *Le Virus Epstein-Barr et Les Marqueurs de l'infection.*; 2006.
12. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013;207(1):80-88. doi:10.1093/infdis/jis646
13. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*. 1998;9(3):395-404. doi:10.1016/s1074-7613(00)80622-6
14. Tracy SI, Kakalacheva K, Lünemann JD, Luzuriaga K, Middeldorp J, Thorley-Lawson DA. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. 2012;86(22):12330-12340. doi:10.1128/JVI.01699-12
15. Pujals A, Gaulard P, Wiels J. Propriétés oncogéniques du virus d'Epstein-Barr et pathologies malignes associées. Published online 2013.

16. Biggi AFB, Elgui de Oliveira D. The Epstein-Barr Virus Hacks Immune Checkpoints: Evidence and Consequences for Lymphoproliferative Disorders and Cancers. *Biomolecules*. 2022;12(3):397. doi:10.3390/biom12030397
17. Kimura H, Morita M, Yabuta Y, et al. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus Load by Using a Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 1999;37(1):132-136.
18. Fafi-Kremer S, Brengel-Pesce K, Barguès G, et al. Assessment of automated DNA extraction coupled with real-time PCR for measuring Epstein-Barr virus load in whole blood, peripheral mononuclear cells and plasma. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2004;30(2):157-164. doi:10.1016/j.jcv.2003.10.002
19. Hakim H, Gibson C, Pan J, et al. Comparison of various blood compartments and reporting units for the detection and quantification of Epstein-Barr virus in peripheral blood. *J Clin Microbiol*. 2007;45(7):2151-2155. doi:10.1128/JCM.02308-06
20. Wadowsky RM, Laus S, Green M, Webber SA, Rowe D. Measurement of Epstein-Barr Virus DNA Loads in Whole Blood and Plasma by TaqMan PCR and in Peripheral Blood Lymphocytes by Competitive PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41(11):5245-5249. doi:10.1128/JCM.41.11.5245-5249.2003
21. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, et al. Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: Implications on management strategies. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238062. doi:10.1371/journal.pone.0238062
22. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *Blood*. 2016;127(16):2007-2017. doi:10.1182/blood-2015-09-672030
23. Hosseini-Moghaddam SM, Alhomayeed B, Soliman N, Weir MA, House AA. Primary Epstein-Barr virus infection, seroconversion, and post-transplant lymphoproliferative disorder in seronegative renal allograft recipients: a prospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(3):423-430. doi:10.1111/tid.12533
24. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation*. 1999;68(10):1517-1525. doi:10.1097/00007890-199911270-00015
25. Becker JL, Miller F, Nuovo GJ, Josepovitz C, Schubach WH, Nord EP. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis. *J Clin Invest*. 1999;104(12):1673-1681. doi:10.1172/JCI7286
26. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLTD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012;12(4):976-983. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03893.x
27. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2971-2979. doi:10.1093/ndt/gfr769
28. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):604.e1-604.e9. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.002
29. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. BENEFIT-EXT study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(3):547-557. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x

30. Schachtner T, Reinke P. Pretransplant prophylactic rituximab to prevent -EBV viremia in EBV-seronegative kidney transplant recipients from EBV-seropositive donors: results of a pilot study. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):881-888. doi:10.1111/tid.12605
31. Ville S, Imbert-Marcille BM, Coste-Burel M, et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein–Barr Virus-seronegative kidney recipients on early and late PTLD onset: a retrospective cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(5):484-494. doi:10.1111/tri.13085
32. Malouf MA, Chhajer PN, Hopkins P, Plit M, Turner J, Glanville AR. Anti-viral prophylaxis reduces the incidence of lymphoproliferative disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2002;21(5):547-554. doi:10.1016/s1053-2498(01)00407-7
33. Liu JY, Zhang JM, Zhan HS, Sun LY, Wei L. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2021;34(12):2483-2493. doi:10.1111/tri.14107
34. Seo E, Kim J, Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee J. Epstein-Barr viral load monitoring for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2020;24(4):e13666. doi:10.1111/petr.13666
35. Holman CJ, Karger AB, Mullan BD, Brundage RC, Balfour HH. Quantitative Epstein–Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant*. 2012;26(5):741-747. doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01608.x
36. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park SH, Park CJ. Pattern analysis of EBV viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(2):268-274. doi:10.1309/AJCP9WYEXKOL9YUV
37. Calarota SA, Chiesa A, Zelini P, Comolli G, Minoli L, Baldanti F. Detection of Epstein-Barr virus-specific memory CD4+ T cells using a peptide-based cultured enzyme-linked immunospot assay. *Immunology*. 2013;139(4):533-544. doi:10.1111/imm.12106
38. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, Davis J, Pesavento T, Bumgardner GL. Monitoring Infection with Epstein–Barr Virus among Seromismatch Adult Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(5):1058-1063. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03478.x
39. Kumar D, Patil N, Husain S, et al. Clinical and virologic outcomes in high-risk adult Epstein-Barr virus mismatched organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(7):e13000. doi:10.1111/ctr.13000
40. Meng Q, Hagemeyer SR, Fingerroth JD, Gershburg E, Pagano JS, Kenney SC. The Epstein-Barr virus (EBV)-encoded protein kinase, EBV-PK, but not the thymidine kinase (EBV-TK), is required for ganciclovir and acyclovir inhibition of lytic viral production. *J Virol*. 2010;84(9):4534-4542. doi:10.1128/JVI.02487-09
41. Höcker B, Böhm S, Fickenscher H, et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2012;25(7):723-731. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
42. Albatati S, Sharma A, Haubrich K, Wright A, Gantt S, Blydt-Hansen TD. Valganciclovir prophylaxis delays onset of EBV viremia in high-risk pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Res*. 2020;87(5):892-896. doi:10.1038/s41390-019-0523-4
43. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein–Barr Virus–Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2017;17(3):770-781. doi:10.1111/ajt.14020

44. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2001;3(2):97-103. doi:10.1034/j.1399-3062.2001.003002097.x
45. Ville S, Dantal J. Multitarget anti-EBV therapy to prevent primary infection in kidney transplant recipients from deceased donor, at risk of post-transplantation lymphoproliferative disorder (EBV D+/R-). *Transpl Int.* 2020;33(9):1144-1145. doi:10.1111/tri.13652
46. University Hospital, Strasbourg, France. *Multicenter Randomized Two Arms Study Evaluating the Efficacy of Prophylactic Rituximab in Adult EBV Negative Kidney Transplant Recipients on Incidence of EBV Primary Infection and Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders.* clinicaltrials.gov; 2021. Accessed May 5, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989491>
47. Colombini E, Guzzo I, Morolli F, et al. Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2017;32(8):1433-1442. doi:10.1007/s00467-017-3627-2
48. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A, et al. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *Am J Transplant.* 2013;13(3):656-662. doi:10.1111/ajt.12009
49. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, et al. BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *EBioMedicine.* 2018;34:113-121. doi:10.1016/j.ebiom.2018.07.017
50. Mañez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Primary Epstein-Barr Virus Infection after Liver Transplantation: The Role of Cytomegalovirus Disease. *J Infect Dis.* 1997;176(6):1462-1467. doi:10.1086/514142
51. Preiksaitis JK, Pang XL, Fox JD, et al. Interlaboratory Comparison of Epstein-Barr Virus Viral Load Assays. *Am J Transplant.* 2009;9(2):269-279. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02514.x

ANNEXES

Annexe 1 : cahier de recueil.

PRIMO-INFECTION A L'EPSTEIN BARR VIRUS CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX AVEC MISS-MATCH D+R-

Cahier d'observation Receveur

Identification du donneur

Numéro NATT :

Identification du receveur

Centre : Reims

Initiales : -----

Observation des pratiques au sein du groupe Spiesser

Recueil des données à J0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M18, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans

Investigateurs

Paul DELALANDE – interne – paul_delalande@hotmail.fr

Helene LONGUET – PH – h.longuet@chu-tours.fr

Matthias BUCHLER – PUPH – mathias.buchler@univ-tours.fr

Jour de greffe

Date de la transplantation : |_|_|/|_|_|/|_|_|

Caractéristiques receveur

Date de naissance : |_|_|/|_|_|/|_|_|

Sexe : Homme Femme

Poids : |_|_| kg

Taille : |_|_| cm

Maladie rénale initiale :

Nombre de greffe antérieur :

Dialyse avant la greffe : Oui Non

TGI : |_|_| %

DSA pré-greffe : Classe I Classe II Non

Statut sérologie CMV : positif négatif

Typage HLA :

A1	_ _	_ _
B1	_ _	_ _
C	_ _	_ _
DRB1	_ _	_ _
DQB1	_ _	_ _
DQA1	_ _	_ _

Caractéristiques donneur

Donneur : vivant décédé

Cause de décès : vasculaire autre

ABO incompatible : Oui Non

Age : |_|_|

Temps ischémie froide :

Statut sérologie CMV : positif négatif

Typage HLA :

A1	_ _	_ _
B1	_ _	_ _
C	_ _	_ _
DRB1	_ _	_ _
DQB1	_ _	_ _
DQA1	_ _	_ _

Traitement

Protocole Immunosuppresseur :

- Désimmunisation pré greffe : Oui Non

	Oui	Non
Rituximab		
Echanges plasmatiques		
Ig IV		
Autres		

- Traitement d'induction :

	Oui	Non
Thymoglobuline / Grafalon		
Ac anti-IL2r		

- Traitement d'entretien :

	Oui	Non
Tacrolimus		
Ciclosporine		
Cellcept / myfortic		
Corticoïdes		
Belatacept		
Inhibiteur de mTor		
Azathioprine		

Surveillance post-greffe

Traitement immunosuppresseur :

Date	Changement traitement	Indication <i>Protocole ? Autre ?</i>

Prophylaxie antivirale : Oui Non

Début / reprise	Fin	Traitement	Indication

Rejet : Oui Non

Date	Type de rejet	Traitement

Infections opportunistes : Oui Non

Date	Infections opportunistes	Traitement

Surveillance EBV :

Date <i>Si PCR réalisée</i>	PCR EBV <i>Log copies/mL ou log UI/mL</i>	Tableau clinique <i>Symptomatique ?</i>	Traitement <i>Rituximab ? Autre ?</i>
JO :			
M1 :			
M2 :			
M3 :			
M4 :			
M5 :			
M6 :			
M9 :			
M12 :			
M18 :			
2 ans :			
3 ans :			
4 ans :			

Date <i>Si sérologie réalisée</i>	Sérologie EBV		
	IgM VCA	IgG VCA	IgG EBNA
JO :			
M6 :			
M12 :			
2 ans :			
3 ans :			
4 ans :			

Post-transplantation lymphoproliferative disorders : Oui Non

Date	Type	Localisation	EBV + <i>Oui ou non</i>	Traitement

Surveillance CMV :

Date <i>Si PCR réalisée</i>	PCR CMV <i>Log copies/mL ou log UI/mL</i>	Tableau clinique <i>Symptomatique ?</i>
JO :		
M1 :		
M2 :		
M3 :		
M4 :		
M5 :		
M6 :		
M9 :		
M12		
M18 :		
2 ans :		
3 ans :		
4 ans :		

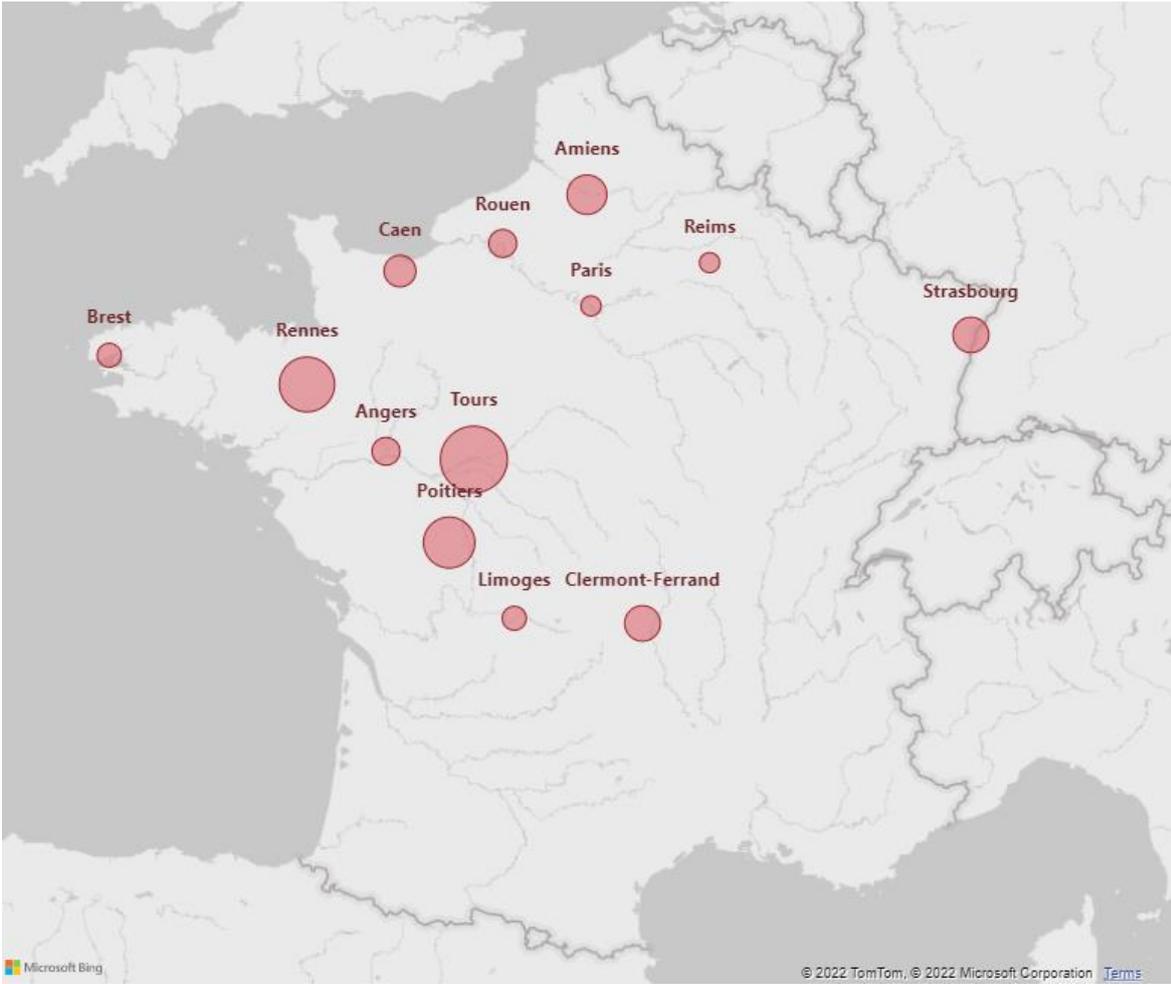
Sous-population lymphocytaire :

Date	Total <i>/mm³</i>	CD3 <i>/mm³</i>	CD4 <i>/mm³</i>	CD8 <i>/mm³</i>	CD19 <i>/mm³</i>	NK <i>/mm³</i>
JO :						
M12 :						
2 ans :						
3 ans :						
4 ans :						

Survie du greffon et mortalité :

Date	Créatinine <i>μmol/L</i>	DFG <i>mL/min</i>	Retour en dialyse <i>Oui ou non</i>	Décès <i>Oui ou non</i>	Perdu de vue <i>Oui ou non</i>
M6 :					
M12 :					
2 ans :					
3 ans :					
4 ans :					

Annexe 2 : répartition des patients inclus.



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DELALANDE Paul

55 pages - 5 tableaux - 1 figure.

RESUME

Introduction. Les patients transplantés rénaux avec miss-match pour l'Epstein Barr virus (EBV), donneur séropositif et receveur séronégatif (D+R-), ont un risque augmenté de faire une primo-infection à EBV et de développer une lympho-prolifération post-transplantation (PTLD). L'objectif de cette étude est de caractériser la primo-infection à EBV et les PTLD après transplantation rénale avec un miss-match EBV D+R-, puis d'en déterminer les facteurs de risque.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur 13 centres de transplantation en France où tous les patients transplantés rénaux entre le 1er janvier 2017 et le 30 juin 2020 avec un miss-match EBV D+R- ont été inclus. Nous avons analysé les caractéristiques du receveur, la charge virale et la sérologie EBV, le traitement immunosuppresseur, la prophylaxie antivirale, les infections opportunistes, les épisodes de rejet, la fonction rénale et la mortalité.

Résultats. Nous avons inclus 77 patients avec un miss-match EBV D+R-. La durée de suivi était de 18 à 60 mois. Cinquante-neuf patients (76.5%) ont été primo-infecté par l'EBV dans les 3 mois (IQR : 2 – 5.5) après la greffe rénale. Dix patients (13%) ont développé un PTLD dans les 10.5 mois (IQR : 7 – 14), tous après primo-infection. La prophylaxie antivirale était inversement associée à la primo-infection ($p < 0.01$) et à son délai de survenue ($p = 0.02$) mais pas au développement de PTLD ($p = 0.18$). Le Rituximab en pré-greffe était inversement associée à la primo-infection ($p = 0.02$) mais pas au PTLD ($p = 0.99$). Le traitement d'induction par SAL n'était pas associé à la primo-infection ($p = 0.33$) ni au PTLD ($p = 0.40$).

Conclusion. La primo-infection à EBV est un facteur de risque majeur de PTLD. Il semble que la prophylaxie antivirale et le rituximab en pré-greffe jouent un rôle protecteur dans la primo-infection mais leur efficacité sur le développement des PTLD n'est pas démontré.

Mots-clés : *transplantation rénale, EBV, PTLD, prophylaxie antivirale.*

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI

Directeur de Thèse : Docteur Helene LONGUET

Membres du Jury : Professeur Matthias BÜCHLER
Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN
Professeur Philippe GATAULT

Date de soutenance : 10 juin 2022