

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Leïla LARBI

Né(e) 30/12/1999 à Evreux (27)

Survenue d'évènements EBV induits chez les enfants greffés rénaux avec un mismatch EBV
D+/R- en comparaison aux enfants greffés sans mismatch

Présentée et soutenue publiquement le **10 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Matthias BÜCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Hélène LONGUET, Néphrologie, PH, CHU de Tours

Docteur Sylvie CLOAREC, Néphrologie pédiatrique, PH, CHU Clocheville - Tours

Directrice de thèse : Docteur Elodie MERIEAU, Néphrologie pédiatrique, PH, CHU
Clocheville - Tours

Résumé :

Introduction : l'EBV est un virus de la famille des herpès, responsable en greffe d'organe et particulièrement en greffe rénale de manifestations assez variées qui vont de la primo infection, à la réactivation et au syndrome lymphoprolifératif. De manière intuitive, on peut penser que les patients séronégatifs à la greffe sont plus exposés aux événements EBV induits, mais il existe peu de littérature pédiatrique sur le sujet. En population pédiatrique, la proportion de patients greffés rénaux avec un mismatch D+/R- représente 40% des greffes. L'objectif de notre étude est d'étudier la survenue d'évènements EBV induits (en particulier les syndromes lymphoprolifératifs) chez les enfants greffés avec un mismatch EBV en comparaison aux enfants greffés sans mismatch

Matériel et méthodes : nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur deux centres de greffe pédiatrique (Nantes et Tours) avec des périodes d'inclusion respectivement du 1^{er} janvier 2016 au 31 mai 2023 et du 1^{er} janvier 2011 au 31 mai 2023. Nous avons inclus tous les enfants greffés sur ces périodes, en excluant les mismatch D-/R+ et les D-/R-. Nous avons regroupé sous le terme d'évènements EBV induits la primo infection, la réactivation et le syndrome lymphoprolifératif. Nous avons analysé les caractéristiques du receveur, les événements immunologiques, et la survenue d'évènements EBV induits.

Résultats : nous avons inclus 102 patients : 63 patients dans le groupe "pas de mismatch" D+/R+ et 39 patients dans le groupe "mismatch" D+/R-. Les caractéristiques générales entre les deux groupes étaient similaires, en dehors de l'âge moyen, le caractère préemptif de la greffe, la technique d'épuration. On retrouve un risque significativement plus élevé ($p < 0,0001$) de présenter un événement EBV induit et notamment un lymphome dans le groupe mismatch en comparaison au groupe pas de mismatch. En ajustant sur l'âge (plus ou moins 5 ans) et le statut de donneur vivant, le fait d'avoir un mismatch EBV augmentait de 5 fois le risque de faire un événement EBV induit (HR 4,98, IC95% [2,48-10,00], $p < 0,001$). La prophylaxie EBV ne semble pas protectrice ($p = 0,0062$). La stratégie thérapeutique devant un événement EBV induit est variable selon les centres ; à Tours, on observe plutôt une levée de l'immunosuppression, à Nantes, une injection de Rituximab est fréquemment réalisée.

Conclusion : notre étude prouve de manière significative que les enfants greffés avec un mismatch EBV font 5 fois plus d'évènements EBV induits que les enfants greffés sans mismatch, et notamment plus de lymphomes. Ce résultat ouvre des questionnements sur la prise en charge mal codifiée, de ces événements EBV induits.

Mots clés : syndrome lymphoprolifératif EBV induit, mismatch EBV, transplantation rénale

Occurrence of EBV induced events in EBV mismatch pediatric renal transplantation in comparison with pediatric renal transplantation with no EBV mismatch

Abstract

Introduction: EBV is part of the herpes virus family, causing in transplantation, and particularly in renal graft, different manifestations: primary infection, reactivation and sometimes PTLT. It seems logical that seronegative patients at transplant, are more likely to experience induced EBV events ; however, pediatric literature on the topic is rare. The proportion of EBV mismatch D+/R- in pediatric renal transplantation is about 40%. The aim of our study is to examine the occurrence of induced EBV events (more specifically PTLT) in EBV mismatch pediatric renal transplantation, in comparison with pediatric renal transplantation with no EBV mismatch.

Material and methods: we designed an observational retrospective study with two pediatric renal transplantation centers : Nantes and Tours. Inclusion periods were respectively from January 2016 to May 2023 and from January 2011 to May 2023. We included all children who received a renal transplant on these periods, excluding D-/R+ mismatches, and EBV seronegative patients receiving a seronegative transplant. EBV induced events gather EBV primary infection, EBV reactivation and PTLT. We analyzed precisely graft recipient characteristics, immunological outcomes and the occurrence of EBV induced events.

Results: we included 102 patients: 63 patients in the group "no mismatch" D+/R+ and 39 patients in the group "mismatch" D+/R-. General characteristics between the 2 groups were similar, excepted for the average age, the dialysis technique and the preemptive graft. There is a significant higher risk ($p < 0,0001$) to experience an EBV induced event especially lymphomas in the group "mismatch" in comparison with the "no mismatch" group. EBV prophylaxis seems ineffective ($p = 0,0062$). Multivariate analysis demonstrates that children receiving a renal graft before 5 years old, with an EBV mismatch and from a living donor are five times more likely to present an EBV induced event. Therapeutic strategy concerning EBV induced events is very inconstant according to the center; in Tours, immunosuppression is frequently lifted, whereas patients from Nantes receive a Rituximab injection.

Conclusion: our study proves in a significant way that children with EBV mismatch at the graft are more likely to present an EBV induced event and more specifically a lymphoma, in

comparison with children without mismatch at the graft. This outcome raises questions about the guidelines concerning EBV induced events in pediatric renal transplant.

Keywords : PTLD, EBV induced events, EBV mismatch, renal graft
Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

BKV : virus BK

CNI : inhibiteurs de la calcineurine

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CMV : cytomégalovirus

DSA : anticorps spécifiques dirigés contre le donneur

EBV : Epstein Barr Virus

HLA : human leucocyte antigen system

MMF : mycophénolate mofétil

PCR : polymerase chain reaction

PTLD : syndrome lymphoprolifératif post transplantation

SAL : sérum anti-lymphocytaire

SLP : syndrome lymphoprolifératif

TEP : tomographie par émission de positons

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, Pédagogie
Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue
Pr Hélène BLASCO, Recherche
Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

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
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C.
 MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H.
 NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D.
 RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A.
 SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

SEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie

ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile

OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
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

LIMA MALDONADO Igor Anatomie || MALLET Donatien | Soins palliatifs |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2nd DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques

GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	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
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

CHALON Sylvie Directrice 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

GILOT Philippe Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282

GOMOT Marie Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100

GUEGUINOU Maxime Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069

HAASE Georg Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

HENRI Sandrine Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

HEUZE-VOURCH Nathalie Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

KORKMAZ Brice Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

LABOUTE Thibaut Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

LATINUS Marianne Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

LAUMONNIER Frédéric Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

LE MERRER Julie Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253

MAMMANO Fabrizio Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259

PAGET Christophe Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

RAOUL William Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069

SECHER Thomas Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

SUREAU Camille Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259

TANTI Arnaud Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

WARDAK Claire Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid Orthophoniste

IMBERT Mélanie Orthophoniste

SIZARET Eva Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine Orthoptiste

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

Remerciements :

A mon président de thèse, Matthias BÜCHLER

Merci de ta bienveillance, de ton écoute, de ta pédagogie tout au long de mon internat. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la greffe.

A ma directrice de thèse, Elodie MERIAU

Merci de m'avoir accompagnée, soutenue et poussée pour mener cette thèse à bien. Et surtout, merci de me faire découvrir tous les jours les joies de la néphrologie pédiatrique, des nouvelles mutations et encore tant de choses. Merci de ta disponibilité, ta bonne humeur, tes tablettes de chocolat et ton écoute.

A Sylvie CLOAREC, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie, merci de m'avoir si bien accueillie lors de mes différents passages en stage, de nous faire rire tous les jours, merci chère docteurE pour tout ce que tu m'as appris et que tu continueras de m'apprendre.

A Hélène LONGUET, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir fait aimer la greffe dès mon premier semestre, merci de ton encadrement, de ta bienveillance, l'attention que tu portes à chacun de nous, ta bonne humeur.

A Philippe GATAULT, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de ton pragmatisme, ton rire contagieux, tes visites hautes en couleur.

Merci à toute l'équipe de néphrologie, qui a su m'accompagner depuis mon premier semestre, et qui sont pour certains devenus mes meilleurs amis. Merci en particulier à Juliette, Paul, Ines, Roxane, Mathieu et Margaux.

Merci à l'équipe de néphrologie pédiatrique au complet de son accueil extrêmement bienveillant, de m'avoir appris tant de choses et de m'avoir donné envie de revenir travailler avec vous, en particulier à Nathalie, Yanis et Violaine.

Un grand merci à ce cher docteur Maisons, pour son aide énorme, sa connaissance dans cette matière obscure que sont les statistiques, sa disponibilité dans mon travail de thèse mais aussi dans la vie.

Table des matières

Introduction

page 16

Rappel sur la physiopathologie de l'infection EBV

Facteurs de risque connus et épidémiologie de l'EBV en greffe

Diagnostic

Traitement et pronostic

Prévention

Matériel et méthodes

page 24

Sélection des patients

Monitoring EBV

Primo infection EBV

Réactivation EBV

Lymphoprolifération post transplantation

Critères de jugements

Analyse statistique

Résultats

page 28

Caractéristiques générales

Survenue d'évènements EBV induits

Stratégies immunosuppressives

Traitement des évènements EBV induits

Survenue de rejets

Prophylaxie anti EBV

Discussion

page 38

Conclusion

page 41

Proposition d'un organigramme de gestion des évènements EBV induits

Références bibliographiques

page 43

Introduction

1. Rappels sur la physiopathologie de l'infection à EBV

L'insuffisance rénale terminale pédiatrique est une maladie rare mais grave qui touche 8 enfants par million en France actuellement, d'après le rapport REIN de l'année 2021. La meilleure technique de suppléance actuellement disponible en termes de qualité de vie, de survie et de coût reste, de manière incontestée, la transplantation rénale (1). Actuellement en France, on dénombre entre 90 et 110 greffes rénales pédiatriques (< 18 ans) annuelles en moyenne sur les dernières années. Chaque année, en moyenne 130 nouveaux enfants sont inscrits, avec une durée moyenne d'attente de 11 mois (selon le rapport REIN 2022).

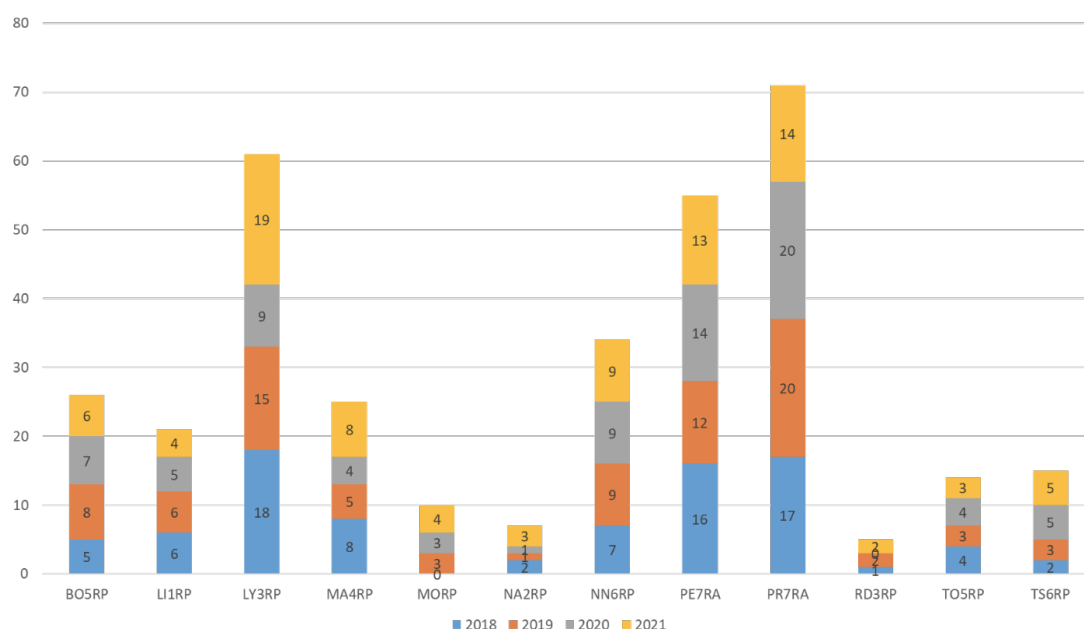


Figure 1 : activité de greffe par équipe (agence de la biomédecine)

Le succès de la transplantation rénale nécessite une immunosuppression satisfaisante pour réduire le risque de rejet, ce qui n'est pas sans risque, notamment sur le plan infectieux et néoplasique.

Près de 90% de la population tout âge confondu est immunisée contre l'EBV. L'infection à EBV survient fréquemment dans la petite enfance avec un peu moins de 50% des enfants immunisés à l'âge de 5 ans. Il s'agit d'un virus de la famille des herpès virus. Ce virus ADN double brin de 170 000 paires de bases nucléotidiques code pour une centaine de protéines. Il comprend une capside formée dans le noyau et une enveloppe développée par le bourgeonnement de la

membrane nucléaire, dans laquelle sont insérées des glycoprotéines virales. Il mesure environ 150 nm. L'ADN viral nécessite une enzyme pour la réplication, différente des enzymes cellulaires : une ADN polymérase virale. Cette enzyme nécessite une première phosphorylation par une protéine virale, qui est propre à chaque virus de la famille des herpès (une protéine kinase pour l'EBV).

L'EBV est un virus de transmission salivaire ; lors de la primo infection, il pénètre dans l'organisme au niveau de l'oropharynx, se multiplie au niveau des cellules épithéliales et provoque une lyse cellulaire. Par la suite, il existe un relargage de virions qui infectent les lymphocytes B ; ces lymphocytes B se mettent à proliférer et à relarguer des virions ; il s'agit du cycle lytique.

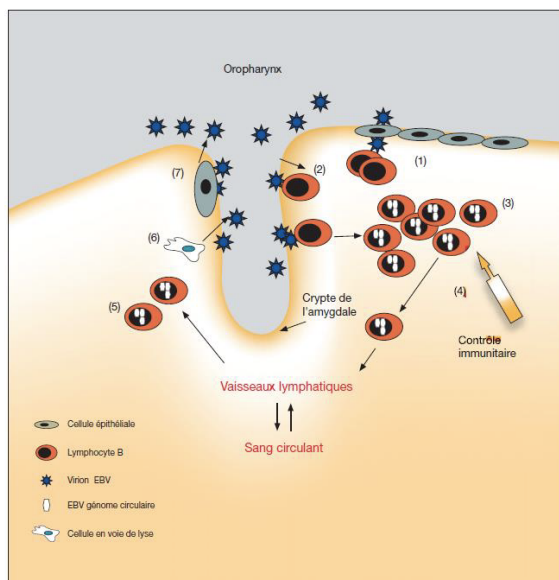


Figure 2 : modèle d'infection EBV in vivo, adapté de Faulkner et al

De manière réactionnelle, on observe 4 à 8 semaines plus tard une prolifération, cette fois ci, de lymphocytes T et NK dirigés contre les cellules infectées (lymphocytes B). C'est là qu'on observe le tableau de mononucléose infectieuse, avec une prolifération lymphocytaire B contrôlée chez les sujets immunocompétents. Les symptômes de la mononucléose infectieuse (fatigue intense, hépatosplénomégalie, adénopathies) ne sont pas dûs au virus mais à la réponse immunitaire contre le virus.

Si le virus EBV est capable de fabriquer des protéines du cycle lytique, il est également capable de produire des protéines de latence, associées à la propriété de latence de l'EBV. Elles comprennent 6 protéines nucléaires (EBNAs) et 3 protéines membranaires (LMPs).

Les lymphocytes B infectés vont alors exprimer ces gènes de latence, qui entretiennent la prolifération. Ces lymphocytes vont devenir des lymphocytes mémoires quiescents, exprimant le génome viral uniquement, et pas la protéine virale de latence, ce qui leur permet d'échapper au contrôle du système immunitaire.

Lorsque ces lymphocytes sortent de la phase de latence, ils rentrent dans une phase répllicative où ils relarguent des virions qui vont infecter à leur tour, de nouveaux lymphocytes. Dans la plupart des cas, cette prolifération est polyclonale mais elle peut parfois devenir monoclonale ; par exemple chez les greffés sous traitement immunosuppresseur, le contrôle régulateur des lymphocytes T est diminué, et cette prolifération n'est alors plus régulée, on parle alors de syndromes lymphoprolifératifs EBV induits. Lorsque l'EBV se met à proliférer, il exerce son rôle pro oncogène, principalement par la protéine de surface LMP1. En mimant le récepteur CD40, elle active des voies de signalisation cellulaire de survie et de prolifération (notamment MAPK, PI3K et Nf-kB)(2)

On distingue deux types de manifestations liés à l'EBV : la primo infection, aussi appelée mononucléose infectieuse, caractérisée par de la fièvre, une angine, des adénopathies notamment cervicales, des myalgies et une asthénie. Biologiquement, il existe une lymphocytose lymphoplasmocytaire, parfois une cytolysse. Au décours de cette primo infection, des anticorps apparaissent ; tout d'abord des IgM anti VCA concomitants de la primo infection, au bout de 3 à 6 semaines, des IgG anti VCA, puis des IgG anti EBNA. La seconde forme est appelée réactivation, elle survient plus fréquemment chez l'individu immunodéprimé ; elle est polymorphe et peut se manifester par la survenue d'adénopathies multiples mais peut aller également jusqu'au lymphome EBV induit, correspondant histologiquement aux hyperplasies lymphoïdes folliculaires florides.

La lymphoprolifération post transplantation (PTLD) résulte d'une prolifération anormale de cellules lymphocytaires (B), favorisée par l'immunosuppression. La classification des PTLD a été redéfinie en 2016 par l'OMS, on distingue de manière histologique : l'hyperplasie plasmocytaire, la mononucléose infectieuse, l'hyperplasie lymphoïde folliculaire floride, les

formes polymorphes, les formes monomorphes (de type lymphoïde B, T ou NK). Cliniquement, il existe des adénopathies, des atteintes extra-ganglionnaires notamment du greffon (près de 70 % en transplantation rénale (3)) et des atteintes digestives. Chez les enfants, les localisations sont plus fréquemment ORL (amygdales) et peu d'atteintes du système nerveux central sont retrouvées, à la différence des adultes.

2. Facteurs de risques connus et épidémiologie de l'EBV en greffe

Le PTLN est la complication maligne la plus fréquente dans la greffe d'organes solides, avec une incidence de 1 à 3 % en greffe rénale pédiatrique (4). Les greffes pulmonaires et intestinales sont plus à risque de survenue d'un PTLN post greffe (4). Les patients greffés rénaux présentent un risque 12 fois plus élevé par rapport à la population générale de présenter un événement EBV induit (5). La greffe rénale pédiatrique présente une particularité par rapport aux adultes, avec une prévalence de mismatch EBV D+/R- (donneur immunisé contre l'EBV et receveur non immunisé contre l'EBV) plus importante, avec une proportion estimée entre 35 et 40 % de greffes rénales pédiatriques (6). Il existe également des mismatch D-/R+, avec une fréquence estimée à 11 % (6). Les enfants non immunisés à la greffe contre l'EBV s'immunisent dans les suites de la greffe par deux mécanismes : par leur donneur EBV positif ou par la rencontre naturelle avec l'EBV.

Les PTLN surviennent principalement dans les deux premières années de la greffe (avec 80 % dans la première année)(4). Environ 53 % des enfants greffés reçoivent une prophylaxie antivirale (6). Dans la littérature, il n'existe pas de différence de survenue de l'EBV en fonction du type de CNI (ciclosporine ou tacrolimus)(6), pas de différence selon l'induction reçue (anti-récepteur de l'IL2 ou sérum anti lymphocytaire). Les facteurs de risque connus de développer une infection EBV en post greffe sont (6) :

- *mismatch EBV* ; les patients présentant une sérologie négative à la greffe sont plus à risque de présenter un PTLN (3) quand le donneur a une sérologie positive (mismatch EBV D+/R-)
- *âge à la greffe inférieur à 5 ans* (6)
- *HLA DR7* : cette association ne fait pas consensus, dans certaines autres études, elle est protectrice. L'hypothèse pour expliquer cette disparité serait que l'HLA DR7 est associé à une réponse virale intense contre EBV, responsable des symptômes mais aussi de la protection immunologique.

- *HLA A 19* : dans une étude multicentrique et prospective, HLA A19 est un facteur de risque significatif d'infections EBV symptomatiques (7)
- *intensité de l'immunosuppression*

L'intensité et la présence d'une charge virale EBV à la greffe ne sont pas des facteurs de risque clairement établis

3. Diagnostic

Chez les patients immunocompétents, le diagnostic se fait principalement par la sérologie. La réponse humorale est dirigée contre les antigènes de la capside du virion avec la production d'anticorps anti VCA, précocement dès deux semaines. Plus tardivement, les anticorps anti EBNA apparaissent, dans un délai moyen de 6 à 12 semaines. On confirme donc la **primo infection EBV** par la présence d'IgM anti VCA sur un prélèvement, ou l'augmentation des IgG anti VCA sur deux prélèvements réalisés à distance, sans anticorps anti EBNA associés.

Chez les populations immunodéprimées, le diagnostic de primo infection ou réactivation EBV est posé par la PCR EBV sanguine. Les événements EBV induits post transplantation correspondent à un continuum allant de la primo infection, à la réactivation, au syndrome lymphoprolifératif.

L'OMS a défini de manière histologique en 2016 (4) les **syndromes lymphoprolifératifs post transplantation** ; on en distingue 6 différents types, détaillés dans la figure 3 (avec la prise en charge thérapeutique) :

- hyperplasie plasmocytaire
- mononucléose infectieuse
- hyperplasie lymphoïde folliculaire floride
- PTLD polymorphe
- PTLD monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
- lymphome de Hodgkin classique

Les principales localisations du syndrome lymphoprolifératif pédiatrique sont gastro-intestinales, ORL et dans le greffon rénal (8).

L'incidence de rejet post SLP est évaluée à 26 % (tout statut EBV confondu)(8).

TABLE 1 Overview of management strategies based on classification of PTLT.

PTLT Category	General management strategies
Early lesions/non-destructive PTLT	Reduction of IS
• Plasmacytic hyperplasia • Infectious mononucleosis-like • Florid follicular hyperplasia	
Polymorphic	Reduction of IS + rituximab (if CD20+) *Chemotherapy/surgery in certain patients
Monomorphic	CD20 (+) PTLT: Reduction of IS + rituximab ± chemotherapy (CHOP) CD20 (-) PTLT and/or not candidate for rituximab: Reduction of IS + combination chemotherapy (CHOP) *Surgery is reserved for patients with perforation or obstruction *EBV-CTLs may be preferred over chemotherapy in some cases
Classic Hodgkin lymphoma-like	Chemotherapy ± radiation per protocols for classic HL

Figure 3 : classification des PTLT et stratégie thérapeutique (4)

4. Traitements et pronostic

En greffe rénale pédiatrique, les schémas d'immunosuppression sont globalement superposables avec ceux de l'adulte. Pour l'induction, les patients reçoivent un anti IL2 récepteur (BASILIXIMAB), du SOLUMEDROL et un antimétabolite (MMF le plus souvent). Plus rarement, les patients immunisés (notamment lors d'une deuxième greffe) reçoivent du Sérum anti lymphocytaire à la place du BASILIXIMAB. Concernant l'immunosuppression d'entretien, elle repose principalement sur une trithérapie : TACROLIMUS, MMF et corticothérapie.

Il est important de souligner qu'il n'existe pas de consensus sur le monitoring et la prise en charge des enfants à risque de présenter, ou présentant un PTLT. La prise en charge est inspirée

des recommandations adultes, sans consensus pédiatrique, basée sur des case reports et des pratiques de service.

Le traitement du syndrome lymphoprolifératif repose principalement sur la réduction de l'immunosuppression (et notamment l'arrêt des CNI), qui reste la pierre angulaire de la prise en charge. Si certaines études suggèrent un rôle protecteur des inhibiteurs de mTOR dans le PTLT, d'autres y voient plutôt un rôle délétère (9). Aucun agent immunosuppresseur n'a prouvé son intérêt dans la diminution de l'incidence du PTLT. Plus rarement, les enfants reçoivent un anti CD20 (RITUXIMAB), schéma thérapeutique avec une dose de 375 mg/m² hebdomadaire pour une durée maximale de 4 semaines. De manière exceptionnelle, les patients peuvent recevoir une chimiothérapie (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) (8). Le traitement ne repose pas sur les antiviraux car la réactivation EBV n'est pas une maladie lytique.

Des thérapies innovantes avec des LT cytotoxiques qui ciblent l'EBV (EBV - CTIs) sont en cours d'évaluation mais il existe très peu d'études sur les transplantations d'organes solides : depuis octobre 2023, le TABELECEUCLEL (Ebvallo) est un traitement de seconde ligne avec une indication validée pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire aux traitements habituels.

Le pronostic de ces lymphomes EBV induits est différent dans la population adulte avec une mortalité de 50 % à 5 ans (10). Chez les enfants, les chiffres de mortalité sont très variables (de 12 à 60 %) (5). Il existerait tout de même une mortalité à 5 ans du PTLT en greffe pédiatrique estimée à 35 % (4).

5. Prévention

Certaines prophylaxies existent, notamment le VALGANCICLOVIR, qui diminuerait de 38 % le risque de PTLT dans l'année quand il est introduit dans le mois suivant la greffe (indépendamment du statut EBV à la greffe) (11). D'autres études ne trouvent pourtant pas de différence significative (12). Le VALACICLOVIR a longtemps été utilisé dans cette indication, sans preuve. Le mécanisme de prophylaxie de ces molécules est peu clair ; elles nécessitent une phosphorylation pour être actives. Or, les enzymes phosphorylant ces drogues sont relarguées par le virion donc plutôt à la phase d'infection, mais conserveraient leur capacité de

phosphorylation même en latence. Environ 53 % des greffes pédiatriques sont réalisées sous prophylaxie (6). L'utilisation d'une prophylaxie ne fait l'objet d'aucun consensus, elle est parfois recommandée (13), parfois contestée (14).

L'une des particularités en greffe pédiatrique est la survenue plus fréquente de mismatch EBV (c'est-à-dire un receveur non immunisé recevant un greffon de donneur immunisé contre l'EBV (D+/R-)) : près de 40 % en greffe pédiatrique (15) versus moins de 10% chez les adultes.

Dans la littérature française, nous avons peu de données concernant le devenir des enfants greffés avec un mismatch EBV, notamment concernant les complications EBV induites. Dans ce contexte, notre étude a pour objectif d'étudier la survenue d'évènements EBV induits en particulier les PTLN, chez les enfants greffés rénaux avec un mismatch EBV en comparaison aux enfants greffés sans mismatch.

Matériel et méthodes

Sélection des patients :

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur deux centres de greffe pédiatrique français (Tours et Nantes). Nous avons inclus tous les enfants greffés de 0 à 18 ans entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 mai 2023 pour les patients de Tours et entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 mai 2023 pour les patients de Nantes. Les périodes d'inclusion varient d'un centre à l'autre ; on explique cette différence par des greffes plus nombreuses à Nantes ; pour obtenir une cohorte homogène, s'affranchir d'un effet centre et avoir un nombre d'enfants de chaque cohorte similaire (soit environ 50 dans chaque centre), nous avons choisi des périodes d'inclusion permettant d'atteindre ce nombre approximatif de 50 enfants par centre.

Les patients ont été sélectionnés sur la base de données CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine. Les critères d'exclusion de notre étude sont les enfants actuellement suivis à Tours ou Nantes, mais non transplantés dans l'un des deux centres, les enfants décédés, les enfants greffés de plusieurs organes (notamment foie-rein, cœur-rein), les enfants présentant un mismatch EBV donneur négatif et receveur positif (D-/R+), les enfants ayant un statut D-/R-.

Nous avons analysé de manière rétrospective les données concernant ces enfants, à partir de février 2011 pour la cohorte tourangelle, et à partir de janvier 2016 pour la cohorte nantaise jusqu'à la clôture du recueil de données (novembre 2024). Deux groupes ont été constitués : "mismatch EBV" (D+/R-) et "pas de mismatch EBV" (D+/R+). La définition d'un "mismatch EBV" repose sur des sérologies EBV positives chez le donneur (EBNA positif et/ou VCA positif) et des sérologies EBV pré greffe négatives chez le donneur (EBNA et VCA négatifs). La définition du groupe "pas de mismatch" repose sur des sérologies positives à la fois chez le donneur et le receveur (EBNA positif et/ou VCA positif). Ces données ont été recueillies à partir de la base de données CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine.

Une fois les deux groupes constitués, nous avons recueilli de nombreuses données relatives à la maladie rénale initiale, l'âge de l'enfant au diagnostic de la maladie rénale et à la greffe, l'éventuel recours à la dialyse avant la greffe. Nous avons étudié assez précisément les caractéristiques de la greffe sur le plan néphrologique, chirurgical, immunologique et infectieux. Enfin, nous avons repris les bilans annuels des enfants afin de préciser les données

post greffe : évolution de la fonction rénale, survenue de rejets, changements d'immunosuppression.

Pour recueillir ces données, nous avons utilisé le dossier patient partagé « Millenium » qui est le logiciel utilisé dans les 2 CHU.

Monitoring EBV :

Les PCR EBV sont réalisées en cas de mismatch D+/R- à Tours et Nantes dans le cadre du suivi post greffe tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les deux mois entre 6 et 12 mois post greffe, puis une fois par an minimum. Il n'y a pas de surveillance systématique chez les enfants immunisés. Il s'agit de PCR quantitatives avec détection de l'ADN viral génomique grâce à une paire d'amorces et une sonde TaqMan fluorescente spécifiques du virus. La quantification est possible grâce à des échantillons de calibration testés en même temps que les échantillons patients. La matrice sur laquelle est réalisée cette PCR est le sang total prélevé sur tube EDTA. Les techniques utilisées ont évolué au cours des années :

- *De 2011 à 2016* : kit PCR EBV (ABBOTT), seuil de quantification 2.3 log copies/mL
- *De 2016 à 2023* : kit Realtime EBV (ABBOTT), seuil de quantification 2.18 log UI/mL.
Ce test cible le gène BLLF1, qui code pour la glycoprotéine d'enveloppe gp350/220.
- *à partir de 2024* : kit R-Gene (Biomérieux), seuil de quantification 2.95 log UI/mL.
Cette technique cible le gène BXLF1 (qui code pour une protéine thymidine kinase de l'EBV).

Les sérologies EBV sont réalisées tous les 3 mois dans la première année post greffe chez les receveurs non immunisés à la greffe, puis la fréquence est assez mal codifiée en l'absence de recommandations internationales. La sérologie EBV comprend le dosage de trois anticorps : les IgM anti VCA, les IgG anti VCA (antigènes dirigés contre la capsid vitale) et les anticorps anti EBNA (IgG), dirigés contre les antigènes nucléaires de l'EBV. On considère la sérologie positive dès lors qu'un des trois anticorps est positif. Tous les kits utilisés sont des tests immunoenzymatiques (ELISA) manuels (Diasorin/virotech) ou basés sur l'immunochimiluminescence automatisée (Lotus).

- *De 2011 à 2012* : kit DIASORIN EIA (seuil de positivité : 1.0)
- *De 2012 à 2024* : kit VIROTECH/Ingen (seuil de positivité 11)
- *A partir de 2024* : Lotus Virklia (Eurobioscientific) (seuil de positivité : 1.1)

Primo infection EBV

La primo infection survient chez les enfants non immunisés contre l'EBV. Elle peut être asymptomatique (PCR EBV qui se positive sans signes cliniques avec souvent une séroconversion observée sur les bilans biologiques, parfois des IgM anti VCA) ou symptomatique (altération de l'état général, fièvre, adénopathies accompagnées d'une PCR EBV sanguine positive, parfois des IgM anti VCA). Cette primo infection survient fréquemment dans l'année suivant la greffe (6), d'où la surveillance rapprochée pendant cette période post greffe.

Réactivation EBV

La réactivation survient chez les enfants immunisés contre l'EBV. Elle peut être de même asymptomatique (PCR EBV qui se positive) ou symptomatique (altération de l'état général, fièvre, adénopathies accompagnées d'une PCR EBV sanguine positive).

Lympho prolifération post transplantation

Le syndrome lymphoprolifératif EBV induit est caractérisé par des adénopathies qui fixent au TEP scanner, une histologie en faveur d'un réarrangement monomorphe de lymphocytes B et une PCR EBV positive. L'altération de l'état général est souvent au premier plan, avec de la fièvre, des adénopathies, des sueurs, parfois des troubles digestifs.

Nous avons regroupé sous le terme **d'évènements EBV induits** la primo infection EBV, la réactivation EBV et la lymphoprolifération post transplantation.

Critères de jugements

Notre critère de jugement principal est la survenue d'évènements EBV induits et notamment de lymphomes EBV induits dans le groupe "mismatch EBV D+/R-" comparé au groupe "pas de mismatch EBV".

Concernant nos objectifs secondaires, nous nous sommes attachés :

- à l'évolution de l'immunosuppression en fonction de la PCR EBV : existe-t-il une baisse ou un changement d'immunosuppression dès la positivité de la PCR EBV ?
- au traitement et au pronostic de l'évènement EBV induit et en particulier du lymphome EBV induit

- à la survenue éventuelle d'un rejet par la suite ; le rejet a une définition histologique, soit sur la biopsie de greffon systématique à 3 mois de la greffe, soit sur une biopsie réalisée au cours du suivi (devant une dégradation de la fonction rénale, l'apparition d'un DSA ou d'une protéinurie par exemple)
- à la thérapeutique du rejet et le pronostic rénal
- à l'impact de la prophylaxie anti EBV sur la survenue d'un événement EBV induit

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médianes accompagnées de leurs intervalles interquartiles, et les variables catégorielles en pourcentages.

Pour les analyses statistiques univariées, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide du test des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives et du test de Chi² de Pearson ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les données de survie ont été représentées sous forme de courbes de Kaplan-Meier, accompagnées de tableaux de risques. La comparaison des courbes de survie a été effectuée à l'aide du test de Log Rank en analyse univariée. Pour le critère de jugement principal, un modèle de Cox multivarié a été construit, en tenant compte du nombre d'événements observés et de la pertinence de la modélisation. Ce modèle a été ajusté sur l'âge à la transplantation rénale (< 5 ans ou > 5 ans), le type de donneur (donneur vivant ou décédé) et la présence d'un mismatch EBV. Les effets ont été quantifiés par un Hazard Ratio (HR) avec un intervalle de confiance à 95 %. À partir de ce modèle, des courbes de Kaplan-Meier ajustées ont été générées.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel R (version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing), en utilisant les principaux packages suivants avec leurs extensions : "tidyverse", "dplyr", "ggplot2", "gtsummary", "lubridate" et "survival".

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative

Les patients ont été informés de l'étude par une affiche placée dans la salle d'attente. Nous avons obtenu l'autorisation de la CNIL (enregistrement dans les registres informatiques sous le numéro 2024_019). Nous avons anonymisé les données recueillies.

Résultats

Caractéristiques générales

106 patients étaient initialement éligibles ; nous en avons exclus 4 : 2 en raison d'un mismatch D-/R+, un en raison d'un statut sérologique double négatif D-/R- et un patient décédé. Parmi les 102 patients inclus, 63 (62%) ont été inclus dans le groupe "pas de mismatch" et 39 (38%) dans le groupe "mismatch".

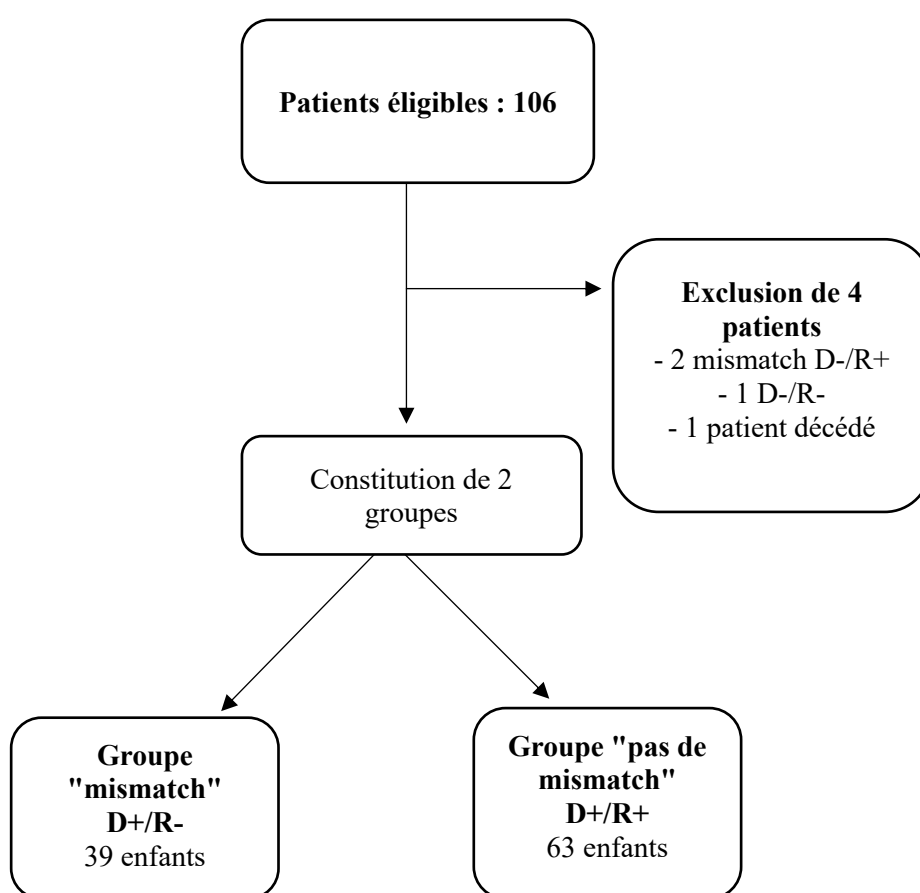


Figure 4 : flow chart

Le tableau numéro 1 décrit les caractéristiques générales de la population étudiée.

Tableau numéro 1 : caractéristiques générales de la population

Caractéristiques	Population totale n = 102	Pas de mismatch n = 63	Mismatch n = 39	p - value
Caractéristiques à la greffe				
Âge médian à la greffe (années), médiane (IQR)	12 (7,0-15,0)	12,0 (8,0 -16,0)	10,0 (4,0-14,5)	0,042
Moins de 5 ans	22 (22%)	10 (16%)	12 (31%)	0,075
Sexe masculin n (%)	68 (67%)	45 (71%)	23 (59%)	0,2
Donneur vivant n (%)	23 (23%)	12 (19%)	11 (28%)	0,3
Préemptif n (%)	36 (35%)	17 (27%)	19 (49%)	0,026
Hémodialyse n (%)	48 (47%)	38 (60%)	10 (26%)	< 0,001
Dialyse péritonéale n (%)	31 (30%)	17 (27%)	14 (36%)	0,3
Durée totale de dialyse (années), médiane (IQR)	0,75 (0 -1,5)	1,0 (0- 1,5)	0 (0-1,0)	0,041
Caractéristiques immunologiques				
Mismatch HLA (nombre mismatch), médiane (IQR)	6,0 (4,75-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,14
Receveur HLA A19 n (%)	1 (1,3%)	1 (2%)	0	> 0,9
Receveur HLA DR7 n (%)	23 (29%)	14 (27%)	9 (32%)	0,7
Induction par sérum anti lymphocytaire n (%)	9 (8,8%)	6 (9,5%)	3 (7,7%)	> 0,9

Induction par Simulect n (%)	90 (88%)	56 (89%)	34 (87%)	0,8
Rejet n (%)	27 (26%)	18 (29%)	9 (23%)	0,5
Rejet aigu n (%)	26 (25%)	17 (27%)	9 (23%)	0,7
Rejet humoral n (%)	4 (3,9%)	1 (1,6%)	3 (7,7%)	
Rejet borderline	3 (2,9%)	2 (3,2%)	1 (2,6%)	
Caractéristiques post greffe				
Créatininémie médiane à 1 an post greffe (valeur en $\mu\text{mol/L}$) médiane (IQR)	76 (55- 100)	81 (60-99)	68 (45-101)	0,3
DFG médian à 1 an post greffe (valeur en mL/min/1,73 m^2), médiane (IQR)	86 (71-109)	85 (72-110)	86 (69-103)	0,6
Présence de complications per opératoire	17 (17%)	13 (21%)	4 (11%)	0,2
Maladie CMV n (%)	4 (4%)	3 (4,8%)	1 (2,6%)	> 0,9
Primo infection et réactivation asymptomatique CMV n (%)	14 (14%)	11 (17%)	3 (7,9%)	0,2
Virémie BKV n (%)	20 (20%)	11 (18%)	9 (24%)	0,5
Prophylaxie par Valganciclovir n (%)	35 (34%)	21 (33%)	14 (37%)	0,2
Prophylaxie par Valaciclovir n (%)	4 (3,9%)	1 (1,6%)	3 (7,9%)	
Pas de prophylaxie n (%)	63 (62%)	42 (66%)	21 (55%)	
Evènements EBV induits				

Primo infection asymptomatique n (%)	8 (7,8%)	0 (0%)	8 (21%)	< 0,001
Primo infection symptomatique n (%)	17 (17%)	0 (0%)	16 (41%)	< 0,001
Réactivation EBV	24 (24%)	12 (19%)	12 (32%)	0,2
Lymphome	7 (6,9%)	0 (0%)	7 (18%)	< 0,001

L'âge médian à la greffe était de 12 ans ($p = 0,042$). Dans le groupe "pas de mismatch", la proportion des enfants greffés avant 5 ans était de 16 % contre 31 % dans le groupe "mismatch" ($p = 0,075$). On retrouve une proportion de greffe à partir de donneurs vivants légèrement supérieure dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch" ($p = 0,3$). La proportion de greffe préemptive est largement supérieure dans le groupe "mismatch" avec 49 % des greffes réalisées en préemptif contre 27 % dans le groupe "pas de mismatch" ($p = 0,026$).

Concernant l'épuration extra rénale, 30 % des enfants étaient en dialyse péritonéale, avec une différence non significative entre les deux groupes (36 % dans le groupe "mismatch" contre 27 % dans le groupe "pas de mismatch", $p = 0,3$). 47 % des enfants étaient en hémodialyse avec une différence significative entre le groupe "mismatch" (26 %) et le groupe "pas de mismatch" (60%) ($p < 0,001$).

Concernant l'induction, la proportion d'enfants induits par du sérum antilymphocytaire est similaire dans les deux groupes, et représente moins de 10% des inductions ($p > 0,9$).

Le DFG médian à un an de greffe est similaire entre les deux groupes, évalué à 86 mL/min/1,73 m² ($p = 0,6$)

Concernant la survenue d'évènements EBV induits :

- la *primo infection EBV asymptomatique* est survenue chez 21 % des enfants du groupe "mismatch", pas de cas dans le groupe "pas de mismatch", avec une différence significative ($p < 0,001$)
- la *primo infection EBV symptomatique* n'est survenue chez aucun des enfants du groupe "pas de mismatch" contre 41 % dans le groupe "mismatch" avec une différence significative ($p < 0,001$).

- la *réactivation EBV* concerne 19 % des enfants du groupe "pas de mismatch" et 32 % des enfants du groupe "mismatch", sans différence significative ($p=0,2$).
- la *survenue de lymphome* : il y a eu 7 cas de lymphomes dans le groupe "mismatch", soit 18 % des enfants de ce groupe, mais pas de lymphomes dans le groupe "pas de mismatch", avec une différence significative ($p < 0,001$).

Concernant les prophylaxies EBV et CMV, on ne retrouve pas de différence entre les deux groupes ($p=0,2$).

Survenue d'évènements EBV induits

Tout d'abord, à propos de notre critère de jugement principal, nous avons regardé la survenue d'évènements EBV induits dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch" (figure 5). Nous avons réalisé des courbes de survie avec la méthode du log rank. On observe que la survenue d'un évènement EBV induit dans le groupe "mismatch" est bien plus fréquente que dans le groupe "pas de mismatch" et de manière significative ($p < 0.0001$). En effet, sur la durée totale de suivi, près de 70 % des enfants du groupe "mismatch" vont présenter un évènement EBV induit contre à peine 20 % dans le groupe "pas de mismatch". Il est également intéressant de noter la répartition temporelle avec une majorité d'évènements dans la première année qui suit la transplantation rénale.

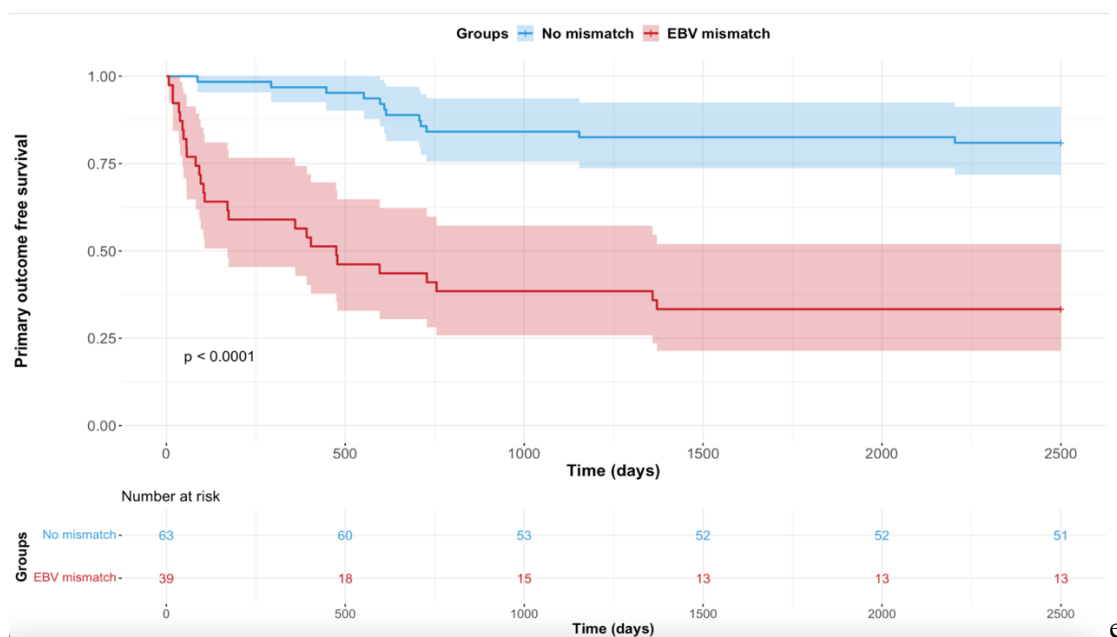


Figure 5 : survenue d'évènements EBV induits dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch"

Nous avons regardé plus précisément la survenue de lymphomes dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch" (figure 6). On observe une différence significative ($p = 0,00034$) entre les deux groupes avec une survenue de lymphomes exclusivement dans le groupe "mismatch". En effet, il n'y a pas eu de lymphomes dans le groupe "pas de mismatch". Il est intéressant de remarquer que ces lymphomes surviennent plutôt dans la première année post greffe.

La réactivation EBV survient plus fréquemment dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch", mais la différence n'est pas significative ($p = 0,11$).

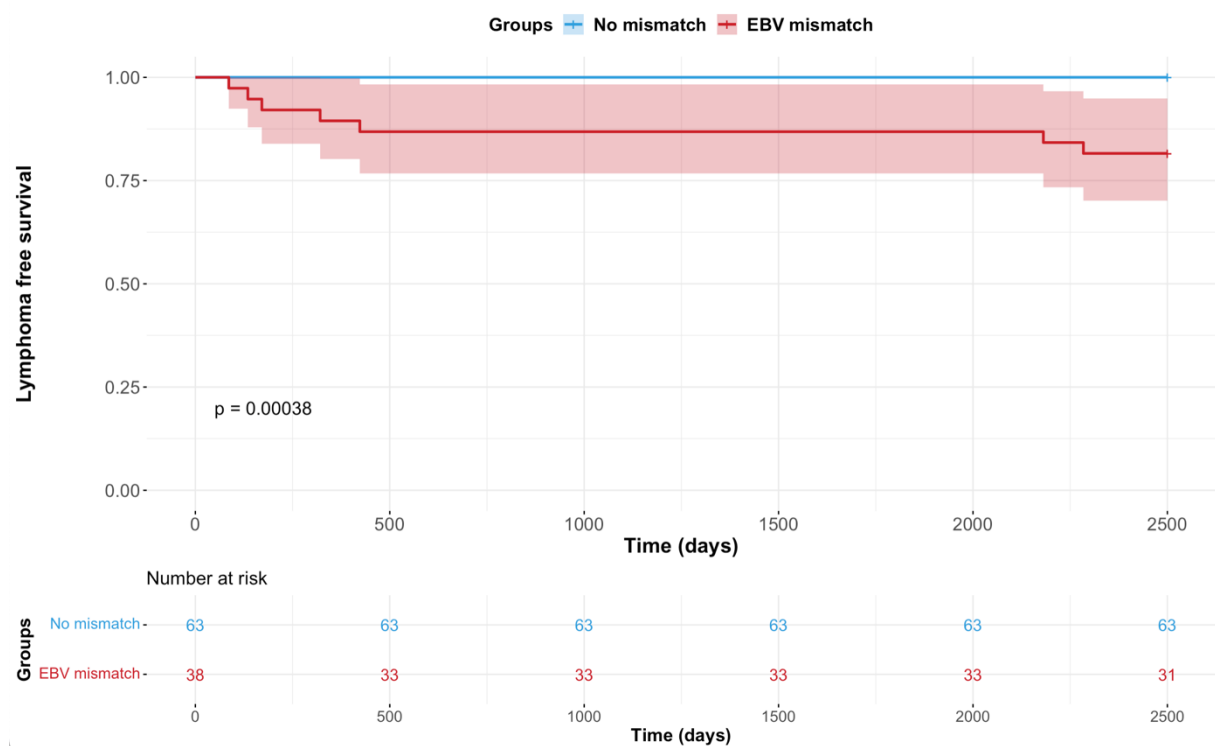
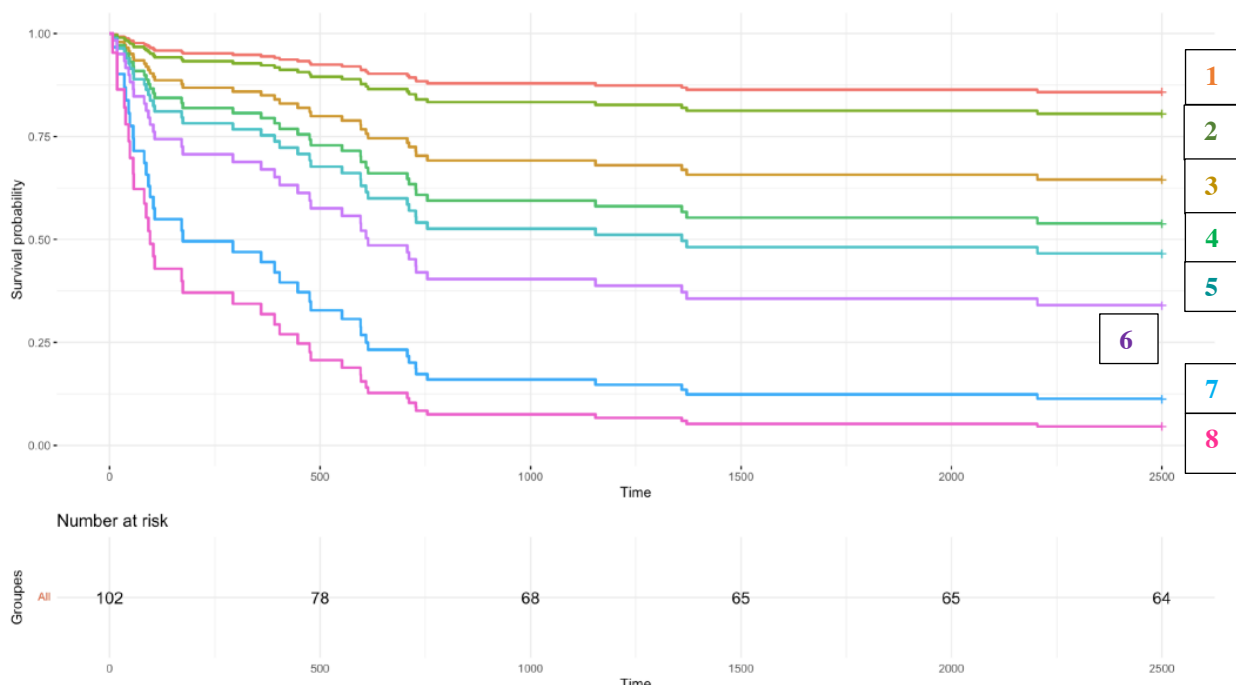


Figure 6 : survenue de lymphomes dans le groupe "mismatch" en comparaison au groupe "pas de mismatch"

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée, en ajustant sur l'âge à la greffe (inférieur ou supérieur à 5 ans), le mismatch EBV et le fait d'avoir reçu une greffe d'un donneur vivant. **En ajustant sur l'âge (plus ou moins 5 ans) et le statut de donneur vivant, le fait d'avoir un mismatch EBV augmente de 5 fois le risque de faire un évènement EBV induit : HR 4,98, IC95% [2,48-10,00], $p < 0,001$.**

La courbe de survie montre que les enfants les plus à risque de faire un évènement EBV induit sont les enfants de moins de 5 ans, ayant reçu un rein de donneur vivant et présentant un

mismatch EBV à la greffe (figure 7). Les enfants les moins à risque de faire un évènement EBV induit sont donc au contraire, les enfants de plus de 5 ans, ne présentant pas de mismatch EBV à la greffe et ayant reçu un rein de donneur décédé.



- Courbe 1** : enfants de plus de 5 ans, sans mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur décédé
- Courbe 2** : enfants de plus de 5 ans, sans mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur vivant
- Courbe 3** : enfants de plus de 5 ans, avec mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur décédé
- Courbe 4** : enfants de plus de 5 ans, avec mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur vivant
- Courbe 5** : enfants de moins de 5 ans, sans mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur décédé
- Courbe 6** : enfant de moins de 5 ans, sans mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur vivant
- Courbe 7** : enfant de moins de 5 ans, avec mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur décédé
- Courbe 8** ; enfant de moins de 5 ans, avec mismatch EBV, ayant reçu un rein de donneur vivant

Figure 7 : analyse multivariée du critère de jugement principal

Stratégies immunosuppressives

Ensuite, concernant nos objectifs secondaires, nous avons étudié les modifications d'immunosuppression en fonction des évènements EBV. Cette analyse est uniquement descriptive. Sur les 7 cas de lymphomes, on observe deux stratégies différentes en fonction du centre. A Nantes, sur les 4 cas de lymphomes, il y a eu un arrêt de CELLCEPT chez un enfant, un switch du TACROLIMUS/CELLCEPT vers CICLOSPORINE/EVEROLIMUS chez un

autre enfant et pas de modification de l'immunosuppression chez les deux autres. A Tours, sur les 3 cas de lymphomes, le TACROLIMUS a été arrêté systématiquement. Concernant les modifications d'immunosuppresseurs de manière plus générale lors de la positivité de la PCR EBV, il s'agit globalement de baisse des objectifs de résiduelles de TACROLIMUS à Tours, voire même d'arrêts transitoires du TACROLIMUS. A Nantes, on observe plutôt un arrêt du CELLCEPT lorsque la réplication EBV devient importante.

Traitement des évènements EBV induits

Il s'agit également d'une analyse descriptive. On observe encore une fois une stratégie différente en fonction des centres. A Tours, la première thérapeutique est la baisse de l'immunosuppression avec des résiduelles de TACROLIMUS plus faibles voire un arrêt des CNI. Plus rarement, les enfants reçoivent du RITUXIMAB : sur les 18 évènements EBV induits (3 syndromes lymphoprolifératifs, 7 primo infections et 8 réactivations), seulement 2 ont reçu du RITUXIMAB (soit 11%). Le premier enfant qui a reçu du RITUXIMAB avait une primo infection explosive (PCR EBV qui augmente très rapidement, altération de l'état général, angine et anorexie), il a reçu une dose de RITUXIMAB, le CELLCEPT a également été suspendu. Le second enfant qui a reçu du RITUXIMAB présentait un syndrome lymphoprolifératif (localisation amygdalienne et greffon), il a reçu 4 doses de RITUXIMAB, le TACROLIMUS a été arrêté. Les deux autres enfants qui ont présenté un syndrome lymphoprolifératif n'ont pas reçu de RITUXIMAB, la levée de l'immunosuppression (arrêt des CNI) a suffi ; disparition rapide des lésions au TEP scanner (environ un mois) et de la symptomatologie (altération de l'état général au premier plan).

A Nantes, les enfants reçoivent plus facilement du RITUXIMAB : 14 enfants en ont reçu pour 38 évènements EBV induits (4 syndromes lymphoprolifératifs, 18 primo infections et 16 réactivations) soit 36 %. Les 4 enfants avec un syndrome lymphoprolifératif ont reçu 4 cures de RITUXIMAB, un des enfants a même reçu en plus d'autres chimiothérapies (CYTARABINE notamment). Les CNI ont été arrêtés dans un cas et le CELLCEPT dans 3 cas. Les autres enfants qui ont reçu du RITUXIMAB présentaient des répliquions EBV explosives dans le cadre de primo infection, ils ont reçu des doses itératives (en moyenne 2) jusqu'à négativation de la PCR EBV.

Concernant le pronostic rénal des événements EBV induits, il est très bon, avec un DFG médian à 1 an de rémission estimé à 88 mL/min/1,73m² (à titre de comparaison, le DFG médian à un an de greffe est estimé à 85 mL/min/1,73 m² sur notre cohorte).

Aucun des 7 enfants ayant eu un syndrome lymphoprolifératifs n'est décédé.

Survenue de rejets

Concernant la survenue éventuelle d'un rejet dans les suites d'un événement EBV induit, on en dénombre 5 sur 57 événements EBV induits, soit 9 %. On dénombre un rejet mixte (rejet cellulaire avec apparition de DSA), trois rejets cellulaires, et un rejet humoral avec des DSA (apparus rapidement après l'événement EBV induit). Ces rejets ont un bon pronostic, il n'y a pas eu de perte de greffon dans les suites. Trois de ces rejets sont survenus dans les suites d'un lymphome, les deux autres sont survenus l'un après une primo infection EBV explosive, l'autre après une réactivation EBV. Dans la cohorte tourangelle, les 3 rejets sont associés à un arrêt du TACROLIMUS. Dans la cohorte nantaise, ils surviennent dans les suites de l'arrêt des inhibiteurs de mTor (RAPAMYCINE pour l'un et EVEROLIMUS pour l'autre).

Prophylaxie anti EBV

Concernant la prophylaxie anti EBV, les enfants sous prophylaxie représentaient une proportion de 57 % dans la cohorte tourangelle et de 22 % dans la cohorte nantaise. La prophylaxie anti EBV était presque exclusivement du VALGANCICLOVIR, quelques enfants ont reçu du VALACICLOVIR. Il ne semble pas exister de corrélation entre le mismatch EBV et la présence d'une prophylaxie. Dans la figure 8, la prophylaxie ne semble avoir aucun rôle protecteur sur la survenue d'événements EBV, au contraire (p 0,0062). La figure 9 étudie la survenue de lymphomes en fonction de la présence d'une prophylaxie et ne retrouve pas de rôle protecteur vis à vis de la survenue d'événements EBV (p < 0,0001).

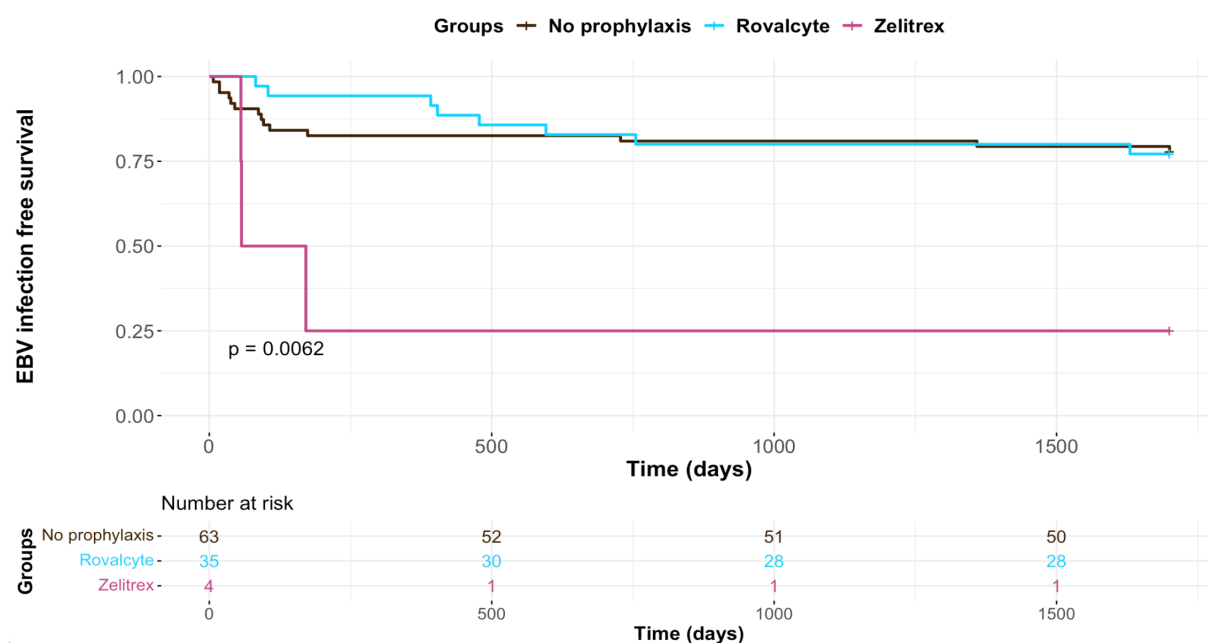


Figure 8 : survenue d'infection EBV en fonction de la présence d'une prophylaxie

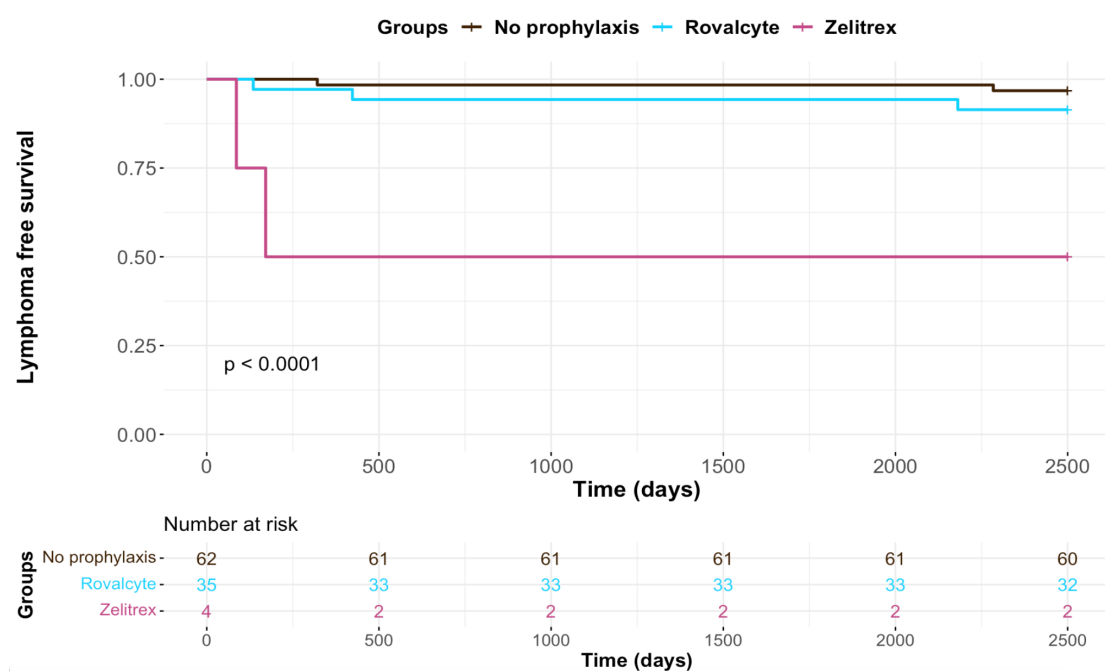


Figure 9 : survenue de lymphomes en fonction de la présence d'une prophylaxie

Discussion

Notre étude est l'une des plus grosses cohortes françaises de greffés rénaux pédiatriques à notre connaissance. Elle a permis de suivre au total 102 enfants répartis dans 2 centres différents. Nous avons montré de manière significative que les enfants greffés avec un mismatch EBV ont un risque plus élevé de développer un événement EBV induit. En ajustant sur l'âge et le statut de donneur vivant, le fait d'être greffé avec un mismatch EBV augmente de 5 fois le risque de faire un événement EBV. Notre critère de jugement principal était un critère composite, c'est pour cela que nous avons souhaité analyser chaque événement composant le critère de jugement à part, et notamment pour les lymphomes. En effet, nous avons montré de manière significative que les enfants greffés avec un mismatch font plus de lymphomes EBV induits, et surtout dans la première année post greffe.

On retrouve des facteurs de risque significatifs de développer un événement EBV induit : le mismatch EBV, le jeune âge à la greffe et le fait de recevoir un rein de donneur vivant. Le mismatch EBV s'explique par l'absence de protection immunologique contre l'EBV et l'abaissement des défenses immunitaires induit par l'immunosuppression. Le jeune âge à la greffe est bien souvent corrélé au statut immunologique et associé aux mismatch D+/R-.

Dans notre étude, on retrouve 9 % de rejets dans les suites d'un événement EBV induit. Nous n'avons pas analysé la causalité entre la survenue du rejet et l'événement EBV induit, mais il semblerait que la levée de l'immunosuppression dans le cadre de l'événement EBV induit favoriserait les rejets par la suite. En effet, chacun des rejets observés dans notre cohorte, apparaissait dans les suites d'une levée de l'immunosuppression.

Enfin, nous avons montré que dans notre cohorte, la prophylaxie anti EBV n'a pas de rôle protecteur dans la survenue d'événement EBV induit, et notamment dans la survenue des lymphomes.

Nos résultats principaux sont concordants avec les données de la littérature (6). En effet, le mismatch EBV à la greffe est un facteur de risque connu de faire une primo infection sévère et un lymphome EBV induit, mais très peu d'études sur le sujet existent et très peu d'études pédiatriques étudient le devenir des enfants greffés avec un mismatch EBV. Aucune étude n'étudie dans quelle mesure le risque de présenter un événement EBV est augmenté lorsque les enfants sont greffés avec un mismatch EBV. Il existe un véritable intérêt dans la pratique clinique à prouver cette causalité. En effet, la surveillance des enfants greffés avec un mismatch EBV n'est pas clairement définie, les pratiques sont très dépendantes des centres de greffe.

Concernant nos résultats sur la prophylaxie anti EBV, la littérature sur le sujet est assez discordante. Si certaines études y trouvent un bénéfice (16), une méta-analyse conclut au contraire que la prophylaxie EBV n'a aucun effet sur l'incidence des lymphomes. (12). Une autre étude prouve un clair bénéfice du VALGANCICLOVIR sur les infections à CMV, mais aucun bénéfice sur les infections à EBV (17). Aucune recommandation claire n'est établie sur le sujet.

Nous avons retrouvé un facteur de risque assez surprenant de développer un événement EBV : le fait de recevoir un rein de donneur vivant. Cependant, notre résultat est discordant avec d'autres études qui trouvent, au contraire un surrisque chez les enfants greffés avec un rein de donneur cadavérique (18). La proportion de patients recevant un rein de donneur vivant étant légèrement plus élevée dans le groupe mismatch, cela pourrait expliquer le fait qu'un rein provenant d'un donneur vivant serait un facteur de risque dans notre étude de développer un événement EBV induit.

Dans la littérature, on ne retrouve pas forcément de différence concernant la survenue d'un rejet en fonction de la survenue d'un événement EBV (6), mais il n'existe peu d'études pédiatriques, en dehors d'une étude qui évalue la prévalence des rejets post PTLD à 26% (8), une prévalence supérieure à ce que nous retrouvons dans notre étude.

Notre travail présente plusieurs limites. La première limite est le caractère multicentrique : en effet, on observe une différence de gestion entre Nantes et Tours sur différents sujets. Tout d'abord, la réactivation EBV explosive : si les médecins nantais font facilement et d'emblée du RITUXIMAB, les médecins tourangeaux commencent plutôt par baisser l'immunosuppression. La seconde concerne les immunosuppresseurs : les médecins nantais utilisent plus fréquemment les inhibiteurs de mTor, contrairement aux médecins tourangeaux qui l'utilisent très rarement. Ensuite, on note une prévalence de virémie BKV bien supérieure dans la cohorte nantaise (16 enfants) par rapport à la cohorte tourangelles (4 enfants). Est-ce le reflet d'une stratégie immunosuppressive plus intense ? Ou d'une sensibilité différente des PCR BKV en fonction des laboratoires ? En effet, les facteurs de risque reconnus du BK virus en greffe rénale sont la lymphopénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ et la présence de corticostéroïdes sur le long terme (19). Enfin, l'attitude sur la prophylaxie est divergente : 57 % des enfants tourangeaux reçoivent une prophylaxie contre 22 % dans la cohorte nantaise.

Sur les 15 dernières années, la place des différents immunosuppresseurs a bien changé : les stratégies pour les enfants greffés dans les années 2010 sont bien différentes des stratégies

actuelles : on note une place plus importante de l'AZATHIOPRINE et de la CICLOSPORINE dans les années 2010.

La troisième limite concerne nos résultats sur l'absence de rôle protecteur de la prophylaxie ; sur les 4 patients ayant reçu du VALACICLOVIR, 2 ont développé un événement EBV induit. Il est possible que le faible effectif et la forte survenue d'évènement EBV sur ce groupe fausse quelque peu le résultat.

L'une des forces de cette étude est son caractère multicentrique, qui permet d'appréhender les pratiques de deux centres différents, mais aussi d'avoir un nombre plus important d'enfants inclus et donc d'augmenter la puissance de notre étude. En effet, avec ce nombre de 102 enfants, nous avons 56 événements EBV induits ce qui nous permet d'obtenir des résultats significatifs. Il est important de souligner que les études en greffe pédiatrique recensent généralement moins de patients.

Par ailleurs, notre étude présente des résultats solides et significatifs, ce qui permet d'intégrer facilement ce travail à notre pratique clinique, ce qui était l'un de nos objectifs : ouvrir une perspective sur la prise en charge des enfants greffés avec un mismatch EBV concernant à la fois leur surveillance et la thérapeutique à adopter en fonction des événements EBV induits et surtout de leur statut sérologique à la greffe. Il est intéressant de rappeler qu'il n'existe aucune recommandation précise en terme de surveillance de PCR EBV, en dehors d'une conférence de consensus qui préconise de surveiller la PCR EBV chez les enfants avec un mismatch EBV (il n'existe pas de fréquence clairement établie), et de ne pas surveiller de manière systématique chez les enfants greffés sans mismatch (20). On observe une attitude très différente lors de la positivité de la PCR EBV en fonction des centres : à Tours, la stratégie consiste principalement en une levée de l'immunosuppression, bien souvent un arrêt du TACROLIMUS. Un TEP scanner est fréquemment réalisé. En revanche, on retrouve fréquemment des rejets par la suite. A Nantes, lors de la positivité de la PCR EBV à des taux supérieurs à 5 log, les enfants reçoivent une injection de RITUXIMAB, répétée dès que la PCR EBV se positive par la suite à des taux importants. Cet effet centre constitue un biais dans notre étude, mais également un moyen d'appréhender des pratiques différentes entre centres et d'ouvrir une discussion.

Conclusion

On peut donc s'interroger sur la stratégie de prise en charge des événements EBV induits chez les enfants présentant un mismatch à la greffe. Faut-il arrêter les CNI précocement ou plutôt proposer une injection de RITUXIMAB lors d'une répllication EBV ? Quelle dose et combien d'injections de RITUXIMAB ? Faut-il réaliser un TEP scanner avant l'administration de RITUXIMAB ou bien systématiquement si la PCR est positive au-delà d'un seuil qui reste à définir ? Quelle place pour l'histologie ?

Il ressort de cette étude l'intérêt de rédiger un protocole pour une prise en charge homogène et claire en fonction des différents centres. Après analyse des résultats de ce travail, nous avons réalisé un organigramme qui propose une prise en charge des événements EBV induits chez les enfants présentant un mismatch EBV induit.

Le TEP scanner dans la prise en charge des événements EBV induits peut permettre d'arrêter une attitude thérapeutique, notamment en cas de répllication EBV explosive ; en effet, en cas de fixation au TEP scanner, on peut proposer la réalisation d'une biopsie afin de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée. En cas d'absence d'hyperfixation, on peut proposer une injection de Rituximab et une baisse des cibles de CNI.

Nous proposons la réalisation précoce d'un TEP scanner et la baisse des cibles CNI sans arrêter complètement en raison des rejets que nous observons par la suite. L'attitude dépend ensuite de la présence ou pas d'un hypermétabolisme au TEP scanner. On propose l'injection assez rapide de RITUXIMAB dans la prise en charge de ces événements EBV induits, et une surveillance rapprochée.

La place du TABELCELEUCEL reste encore à définir ; depuis 2023, on peut utiliser cette immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques du virus de l'EBV, qui cible les cellules infectées par l'EBV. Il s'agit d'un traitement de seconde ligne pour les patients (enfants ou adultes) atteints d'un PTLN ayant reçu au préalable un traitement antérieur (21).

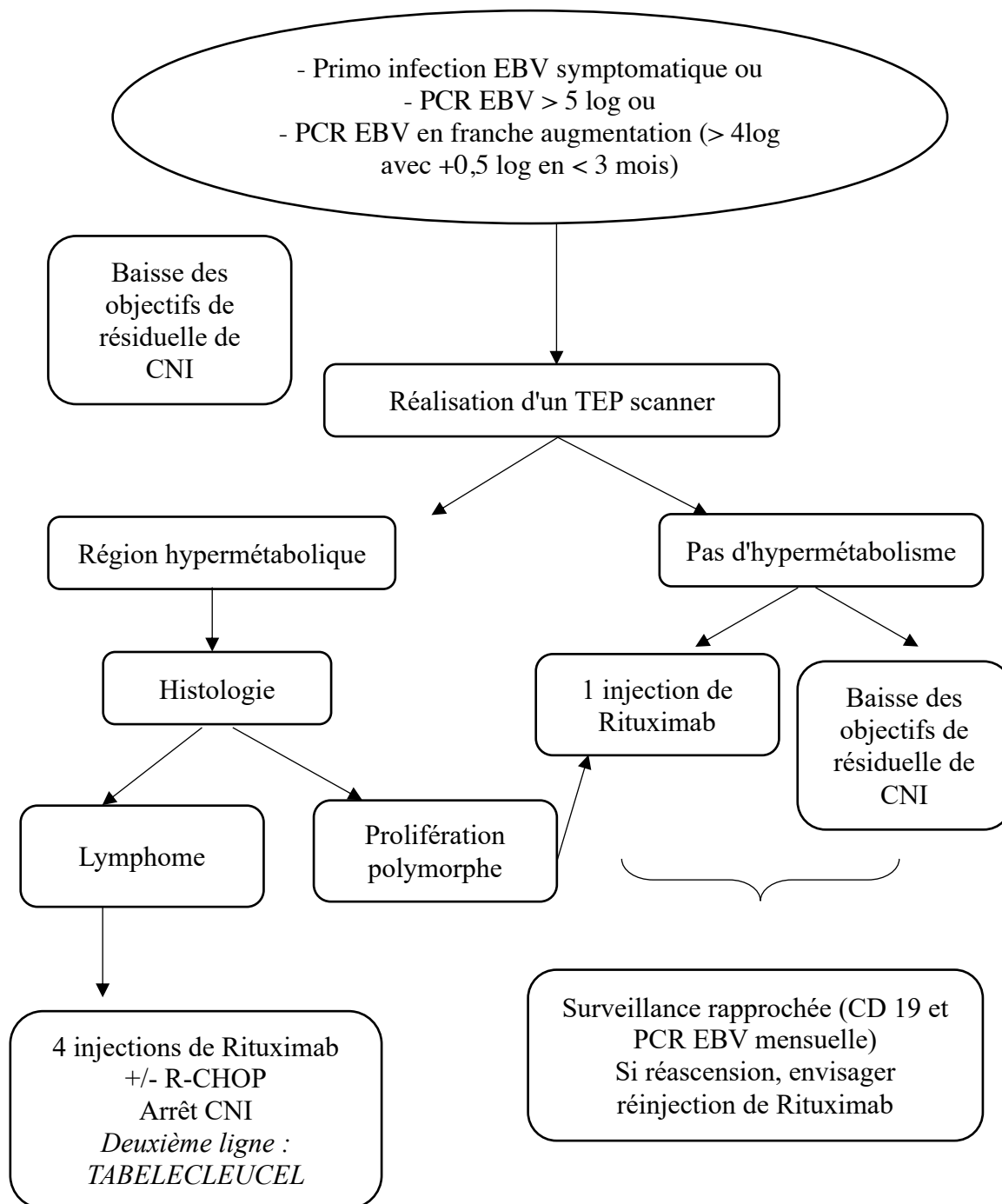


Figure 10 : proposition de gestion des évènements EBV chez les enfants avec un mismatch EBV

Conflit d'intérêt et liens d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec l'étude.

Bibliographie

1. Rostaing L. [Renal transplantation]. *Nephrol Ther.* juin 2017;13(6S):6S25-26S29.
2. Propriétés oncogéniques du virus d'Epstein-Barr et pathologies malignes associées | [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-theranostic/2-juin-2013-copy/proprietes-oncogeniques-du-virus-depstein-barr-et-pathologies-malignes-associees>
3. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report - PubMed [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14974943/>
4. Fulchiero R, Amaral S. Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric kidney transplant. *Front Pediatr* [Internet]. 7 déc 2022 [cité 3 juill 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.1087864/full>
5. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Kidney Transplantation: A Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2021;78(2):272-81.
6. Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/56/1/84/417171?login=false>
7. Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/56/1/84/417171?login=false>
8. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLTD in Pediatric Renal Transplant Recipients Receiving Basiliximab, Calcineurin Inhibitor, Sirolimus and Steroids. *Am J Transplant.* 1 mai 2008;8(5):984-9.
9. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2007;7(11):2619-25.
10. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders Occurring After Renal Transplantation in Adults: Report of 230 Cases From the French Registry - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522028842>
11. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and Acyclovir Reduce the Risk of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 1 déc 2005;5(12):2894-900.
12. 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.* 1 mars 2017;17(3):770-81.
13. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2014;20 Suppl 7:109-18.
14. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* juin 2010;149(5):675-92.
15. Laurent A, Bacchetta J, Kassai Koupai B, Roy P, Cochat P. Étude de l'épidémiologie et de la morbidité liées à l'EBV chez les greffés rénaux d'âge pédiatrique. *Arch Pédiatrie.* 1 juin 2016;23(6):643.
16. 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.* avr 2020;87(5):892-6.

17. Paulsen G, Cumagun P, Mixon E, Fowler K, Feig D, Shimamura M. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections among pediatric kidney transplant recipients at a center using universal Valganciclovir Prophylaxis. *Pediatr Transplant.* mai 2019;23(3):e13382.

18. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. RISK FACTORS FOR POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD) IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION: A REPORT OF THE NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT COOPERATIVE STUDY (NAPRTCS)1. *Transplantation.* 27 avr 2001;71(8):1065.

19. Gras J, Le Flécher A, Dupont A, Véline J, Amara A, Delaugerre C, et al. Characteristics, risk factors and outcome of BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 6 févr 2023;23(1):74.

20. Preiksaitis J, Allen U, Bollard CM, Dharnidharka VR, Dulek DE, Green M, et al. The IPTA Nashville Consensus Conference on Post-Transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: III - Consensus guidelines for Epstein-Barr virus load and other biomarker monitoring. *Pediatr Transplant.* févr 2024;28(1):e14471.

21. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial - PubMed [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38309282/>

Page des signatures

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above a thin horizontal line.

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

LARBI Leïla

47 pages – 1 tableau – 10 figures

Résumé :

Introduction : En population pédiatrique, la proportion de patients greffés rénaux avec un mismatch D+/R- représente 40% des greffes. L'objectif de notre étude est d'étudier la survenue d'évènements EBV induits chez les enfants greffés avec un mismatch EBV en comparaison aux enfants greffés sans mismatch

Matériel et méthodes : nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur deux centres de greffe pédiatrique (Nantes et Tours), en incluant tous les enfants greffés sur ces périodes, en excluant les mismatch D-/R+ et les D-/R-. Nous avons analysé les caractéristiques du receveur, les évènements immunologiques, et la survenue d'évènements EBV induits.

Résultats : nous avons inclus 102 patients : 63 patients dans le groupe "pas de mismatch" D+/R+ et 39 patients dans le groupe "mismatch" D+/R-. On retrouve un risque significativement plus élevé ($p < 0,0001$) de présenter un évènement EBV induit et notamment un lymphome dans le groupe mismatch en comparaison au groupe pas de mismatch. En ajustant sur l'âge (plus ou moins 5 ans) et le statut de donneur vivant, le fait d'avoir un mismatch EBV augmentait de 5 fois le risque de faire un évènement EBV induit (HR 4,98, IC95% [2,48-10,00], $p < 0,001$).

Conclusion : notre étude prouve de manière significative que les enfants greffés avec un mismatch EBV font 5 fois plus d'évènements EBV induits que les enfants greffés sans mismatch, et notamment plus de lymphomes.

Mots clés : syndrome lymphoprolifératif EBV induit, mismatch EBV, transplantation rénale

Jury :

Président du Jury : Professeur Matthias BÜCHLER

Directeur de thèse : Docteur Elodie MERIEAU

Membres du Jury : Professeur Philippe GATAULT
Docteur Hélène LONGUET
Docteur Sylvie CLOAREC

Date de soutenance : 10/04/2025