



Comprendre

Les maladies

Lymphoprolifératives

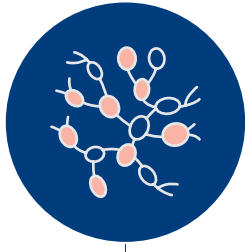
Post-Transplantation

(LPT ou PTLD : post-transplant
lymphoproliferative disorder)



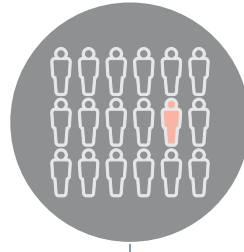
Pierre Fabre

À propos des maladies Lymphoprolifératives Post-Transplantation



LPT signifie maladie Lymphoproliférative Post-Transplantation

Les LPT sont un type de cancer (lymphome) qui peut apparaître après une greffe de cellules sanguines ou une greffe d'organes. ^[1,2,4]



Les LPT sont des maladies rares

Un faible pourcentage de patients greffés développera une LPT, ce qui en fait une maladie rare au sens de la réglementation européenne, c'est-à-dire qu'elle touche moins d'1 patient sur 2.000 au sein de l'UE. ^[3]



Les LPT sont des maladies graves potentiellement mortelles

Bien que les LPT puissent être traitées efficacement si elles sont détectées précocement, il n'en reste pas moins qu'en raison de leur progression rapide, elles créent une charge médicale et psychologique supplémentaire chez les patients greffés. ^[4-5] Le traitement des LPT peut, par ailleurs, entraîner d'autres risques chez les patients, par exemple la maladie du greffon contre l'hôte, le rejet de greffe ou des infections. ^[4]

Les causes des maladies Lymphoprolifératives Post-Transplantation

Les LPT sont souvent causées par l'EBV

EBV signifie Virus d'Epstein-Barr. Alors même que les enfants qui en sont porteurs ne présentent en général aucun symptôme, l'EBV peut provoquer une mononucléose, (aussi appelée maladie du baiser), chez les adolescents et les adultes. ^[6] L'EBV peut aussi être associé à différents cancers, dont les LPT. ^[6-8]

La plupart des personnes ont été ou seront infectés par l'EBV, mais chez les personnes ayant un système immunitaire sain, le virus reste latent dans les lymphocytes B de l'hôte et l'infection reste contrôlée. ^[7,9-10]

Que se passe-t-il chez les patients greffés?

Avant de recevoir une greffe, et pendant le reste de leur vie pour les greffes d'organe, les patients suivent un traitement qui vise à diminuer l'activité de leur système immunitaire (traitement immunosuppresseur) afin de limiter les risques de rejet.

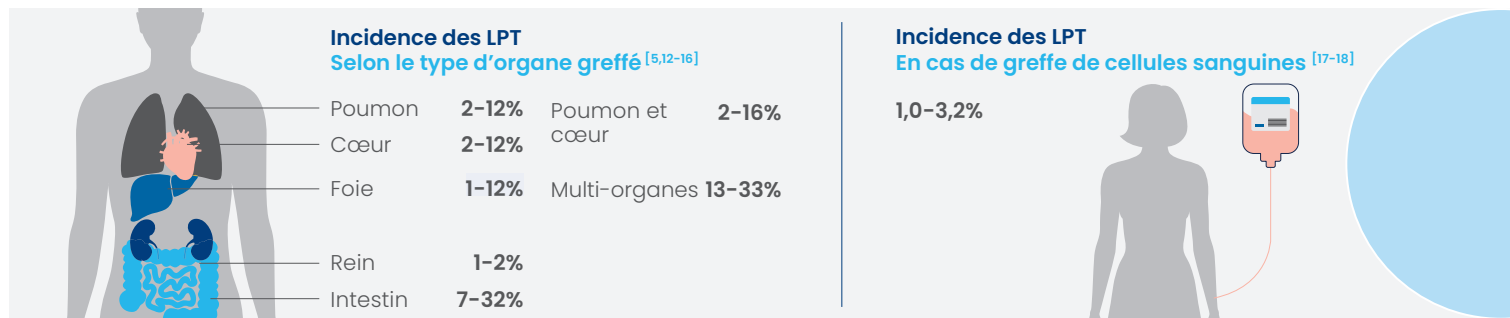
Après la greffe, l'EBV qui était jusqu'alors présent, (soit parce que le patient lui-même était porteur ou parce qu'il a été transmis par le donneur de greffe) mais latent, peut se réveiller (réactivation). ^[4,8] Chez un patient suivant un traitement immunosuppresseur, le nombre de lymphocytes T est bas et le virus ne peut donc pas être contrôlé correctement. ^[11] De ce fait, les lymphocytes B infectés prolifèrent rapidement et provoquent une maladie lymphoproliférative post-transplantation. ^[9]



Environ 90% de la population mondiale adulte est porteuse de l'EBV. ^[6]

Les LPT sont rares et peuvent survenir chez les patients ayant reçu une greffe de cellules sanguines ou une greffe d'organe

Le risque de développer une maladie Lymphoproliférative Post-Transplantation est variable et dépend du type de greffe



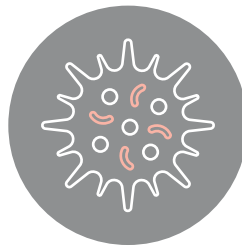
D'autres facteurs peuvent augmenter le risque de développer une LPT :



Degré d'immunosuppression [10,16]

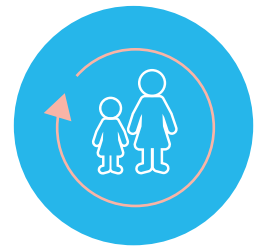
La compatibilité entre le donneur et le patient, notamment en cas de greffe de cellules souches, est un facteur important car il affecte le degré d'immunosuppression nécessaire.

Plus l'immunosuppression est profonde, plus le risque de développer une LPT est augmenté.



Statut sérologique de l'EBV [10,16]

La LPT peut être causée soit par réactivation du virus chez le patient greffé, soit par transmission du virus par le donneur puis réactivation. Cela peut induire une prolifération non contrôlée de cellules dans les ganglions lymphatiques du patient ou dans d'autres organes.

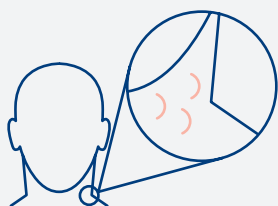


Age [10,16]

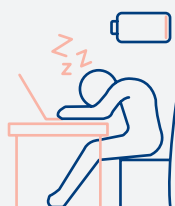
Les enfants de moins de 10 ans et les adultes de plus de 50 ans (pour une greffe de cellules sanguines) ou de plus de 60 ans (pour un greffe d'organe) sont à un plus haut risque de développer une LPT.

Les symptômes des LPT ne sont pas spécifiques et ressemblent à ceux provoqués par d'autres maladies.

Les symptômes sont variables mais souvent incluent: [4,8,10]



Des ganglions douloureux et/ou avec augmentation de volume*



Fatigue



Fièvre



Perte de poids non volontaire



Sueurs nocturnes



Sensation générale de se sentir mal

*généralement dans le cou, les aisselles ou l'aîne.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques des LPT et ressemblent à ceux d'autres maladies infectieuses, ou du rejet de la greffe par le corps. [4,10]

Les patients greffés doivent être attentifs à l'apparition de tels symptômes et le signaler rapidement à l'équipe médicale en charge de la greffe et de son suivi.

Le diagnostic précoce des LPT est essentiel pour établir un plan de traitement personnalisé.

En raison de la non spécificité des symptômes, les **maladies Lymphoprolifératives Post-Transplantation** peuvent être difficiles à détecter et à diagnostiquer.

Pour établir le diagnostic des LPT, les médecins s'appuieront sur les éléments suivants: ^[8,19]



Vos symptômes et antécédents médicaux



Une biopsie d'un ganglion lymphatique ou de la tumeur*

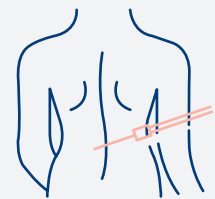
D'autres examens, pour confirmer le diagnostic ou évaluer l'étendue de la maladie, pourront inclure: ^[8,19]



Des examens sanguins



Des examens d'imagerie médicale (scanner, TEP scanner ou IRM)



Une ponction lombaire ou une ponction de moelle osseuse

*Un examen d'un échantillon de la tumeur au microscope ainsi que des tests pour rechercher la présence du virus EBV aideront à établir le diagnostic de LPT lié à l'EBV.

Lorsque le diagnostic de maladie Lymphoproliférative Post-Transplantation est établi, il est important d'identifier le meilleur plan de traitement.

Une des stratégies initiales les plus courantes pour la prise en charge des LPT est la réduction de l'immunosuppression. ^[10, 16, 20, 21]

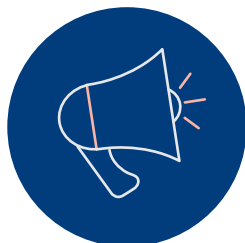
A ce jour, il n'y a pas de traitement approuvé en première ligne par les autorités de santé européennes (EMA, l'agence européenne du médicament) pour le traitement des LPT, mais des options sont disponibles, comme des anticorps ciblant certaines cellules du système immunitaire, des chimiothérapies, la chirurgie, la radiothérapie ou une thérapie allogénique à base de lymphocytes T anti EBV approuvée en 2ème ligne ^[7,8,16,22]. De nouveaux traitements sont en cours

d'investigation.

Les patients doivent également discuter avec l'équipe soignante de la possibilité de participer à une étude clinique. Il est possible de retrouver des informations sur les études en cours sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

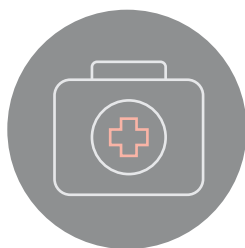
Le challenge des maladies Lymphoprolifératives Post-Transplantation pour les patients et leurs familles

Malgré une recherche clinique très active, il reste beaucoup à faire pour améliorer le pronostic des patients atteints de LPT. En particulier, il reste à résoudre les challenges suivants:



Manque d'information sur cette maladie

Les LPT sont rares mais il est important pour les patients et les équipes soignantes d'avoir accès à des informations adaptées, récentes et fiables.



Options de traitement limitées

A ce jour, il n'y a pas de traitement spécifique autorisé pour les LPT. Il y a un besoin réel d'options thérapeutiques supplémentaires pour la prise en charge des patients atteints de LPT qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles.



Poids émotionnel et physique pour les patients et leurs familles

Pour les patients greffés ou souffrant de maladie grave menaçant leur pronostic vital, le diagnostic de LPT rajoute un poids médical, psychologique, financier et émotionnel au poids initial de la maladie.

Références bibliographiques

1. E. A. Engels, R. M. Pfeiffer and J. F. J. Fraumeni, "Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients," *JAMA*, vol. 306, pp. 1891-1901, 2011.
2. A. Kinch, E. Baecklund and C. Backlin, "A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival," *Acta Oncol.*, vol. 53, pp. 669-679, 2014.
3. "Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products".
4. A. W. Loren, D. L. Porter, E. A. Stadtmauer and D. E. Tsai, "Posttransplant lymphoproliferative disorder: a review," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 31, no. 3, pp. 145-155, 2003.
5. K. Ligeti and et al., "Risk factors, diagnosis, and management of posttransplant lymphoproliferative disorder: improving patient outcomes with a multidisciplinary treatment approach," *Transplant Research and Risk Management*, vol. 9, pp. 1-14, 2017.
6. J. I. Cohen, "Epstein-Barr virus infection," *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 481-492, 2000.
7. H. E. Heslop, "How I treat EBV lymphoproliferation," *Blood*, vol. 114, pp. 4002-8, 2009.
8. C. B. De Stefano and et al., "Management of post-transplant lymphoproliferative disorders," *British Journal of Haematology*, vol. 182, pp. 330-343, 2018.
9. O. M. Martinez and S. M. Krams, "The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder," *Transplantation*, vol. 101, pp. 2009-2016, 2017.
10. M. L. Gulley and W. Tang, "Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 23, no. 2, pp. 350-366, 2010.
11. A. D. Hislop and G. S. Taylor, "T-Cell Responses to EBV," *Curr Top Microbiol Immunol.*, vol. 391, pp. 325-53, 2015.
12. S. M. Cockfield, "Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder," *Transpl Infect Dis*, vol. 3, pp. 70-78, 2001.
13. M. L. Nijland, M. J. Kersten, S. T. Pals, F. J. Bemelman and I. J. Ten Berge, "Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management," *Transplant Direct*, vol. 2, no. 1, p. e48, 2015.
14. D. Dierickx, T. Tousseyn, X. Sagaert, S. Fieus, I. Wlodarska, J. Morscio and et al., "Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors," *Leuk Lymphoma*, vol. 54, pp. 2433-40, 2013.
15. M. S. Sampaio, Y. W. Cho, Y. Qazi, S. Bunnapradist, I. V. Hutchinson and T. Shah, "Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database," *Transplantation*, vol. 94, pp. 990-998, 2012.
16. Z. Al-Mansour, B. P. Nelson and A. M. Evens, "Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies," *Curr Hematol Malig Rep*, vol. 8, pp. 173-183, 2013.
17. R. E. Curtis, L. B. Travis, P. A. Rowlings, G. Socié, D. W. Kingma, P. M. Banks and et al., "Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study," *Blood*, vol. 94, pp. 2208-16, 1999.
18. J. Styczynski, L. Gil, G. Tridello and et al., "Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults," *Clin Infect Dis.*, vol. 57, pp. 794-802, 2013.
19. J. Styczynski, W. van der Velden, C. P. Fox and et al., "Management of Epstein-Barr Virus infections and posttransplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines," *Haematologica*, vol. 101, no. 7, pp. 803-811, 2016.
20. T. E. Starzl, M. A. Nalesnik, K. A. Porter, M. Ho, S. Iwatsuki, B. P. Griffith and et al., "Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy," *Lancet*, vol. 8377, pp. 583-587, 1984.
21. M. Roschewski and W. H. Wilson, "EBV-associated lymphomas in adults. Best Practice & Research," *Clinical Haematology*, vol. 25, no. 1, pp. 75-89, 2012.
22. Résumé des caractéristiques du produit Ebvallo. Janvier 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_fr.pdf

