

REVIEW ARTICLE

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS EN TRANSPLANTATION D'ORGANES

D. TOUITI, A. BOUHAFS, L. BADDET, E. DELIGNE, J.L. GARNIER, X. MARTIN, J.M. DUBERNARD

Service d'Urologie et de Transplantation et Service de Médecine de Transplantation, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

INTRODUCTION

Il est généralement considéré qu'après un délai de 10 à 15 ans après la transplantation, 50% des transplantés sont porteurs d'une tumeur cutanée, la prévalence des lymphomes post transplantation (LPT) vient au deuxième rang.

Dans le dernier rapport de Penn¹ étudiant 8437 néoplasies survenues chez 7938 receveurs, les cancers de la peau sont les plus fréquents (37%) immédiatement suivis par les lymphomes (16%) qui ne représentent que 4% des cancers dans une population non immunodéprimée². L'incidence globale des LPT varie de 0.2 à 3.9% selon les séries (Tableau 1)³⁻⁶ et diffère essentiellement en fonction de l'organe transplanté: de 1 à 2.5% en transplantation rénale et hépatique, elle augmente en transplantation cardiaque (2 à 6.3%) et surtout cardio-pulmonaire (9 à 33%)^{7,8}.

Les LPT se distinguent des lymphomes observés dans la population non transplantée par leur localisation qui est extra-ganglionnaire dans près de 70% des cas et l'atteinte fréquente du système nerveux central (30%) contre (1%) chez les patients immunocompétents.

L'envahissement du greffon est observé dans 18 à 30% des cas dans les transplantations rénales et jusqu'à 60% chez les transplantés cœur-poumon².

L'étude du phénotype des LPT fait apparaître une nette prédominance des lymphomes B (environ 85%) par rapport aux lymphomes T (14%) ou non B non T (<1%)².

Enfin, par leur mortalité élevée, les lymphomes grèvent largement le pronostic de la transplantation.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pour expliquer la fréquence des LPT, plusieurs facteurs tels que: l'immunosuppression, la stimulation antigénique chronique par l'organe greffé, l'oncogénicité directe des drogues immunosuppressives et surtout le virus d'Epstein-Barr (EBV) ont été incriminés.

L'immunosuppression

Le traitement immunosuppresseur diminue la réponse cytotoxique responsable de la lutte contre les cellules infectées par l'EBV. Ainsi, le renforcement des protocoles d'immunosuppression ayant suivi l'arrivée de la ciclosporine semble avoir été accompagné d'une augmentation de la fréquence des LPT dont le délai d'apparition s'est raccourci^{2,9-12}. Cette observation reste toutefois contestée par certains auteurs qui ne retrouvent pas de différence dans la fréquence des LPT entre les patients traités ou non par ciclosporine^{8,12}. En fait, plus que la classe d'immunosuppresseur, l'intensité de l'immunosuppression paraît être le facteur déterminant dans la pathogénie des LPT. Le fait qu'une trithérapie immunosuppressive semble induire plus de LPT qu'une bithérapie même si celle-ci comporte de la ciclosporine vient à l'appui de cette hypothèse³. De même, l'intensification transitoire de l'immunosuppression pour le traitement d'un rejet par l'administration d'anticorps poly ou monoclonaux est un facteur de risque majeur. Chez des transplantés cardiaques traités par OKT3, une dose cumulative d'OKT3 supérieure à 75 mg multiplie par 6 le risque d'apparition d'un LPT. La survenue d'une forme particulière de lymphoprolifération de type "lymphome aigu disséminé" a également été signalé dans les quatre semaines suivant un traitement par OKT3¹³. Enfin l'utilisation d'anticorps anti-lymphocytaires en prophylaxie du rejet semb-

Tableau 1: Néoplasies Post Transplantation et Incidence des Lymphomes: Principales Séries de la Littérature

Séries	Organe	Transplantés (nb)	Cancers (nb)	LPT (nb)	Incidence des LPT (%)
Vogt 1990	rein	598	17	1	0.2
Sheil 1991	rein	5879	1407	96	0.8
Ho 1991	rein, foie	4592	-	141	0.3
Gruber 1991	rein	2300	144	18	0.8
Opelz 1993	rein, coeur	52775	-	317	0.6
Mouquet 1995	rein	915	48*	10	1.1
Alamartine 1995	rein	560	45	16	2.8
Hiesse 1995	rein	1597	184	21	1.3
Penn 1996	tous organes	-	8473	1355	-
Mihalov 1996	coeur, poumons	674	79	26	3.9

LPT: lymphomas post transplantation

* = cancers non cutanés

lerait également associée à un risque plus élevé de LPT.

Le Virus Epstein-Barr:

Il est actuellement bien établi que le virus Epstein-Barr joue un rôle majeur dans l'oncogénèse. L'EBV est capable de transformer in vitro des lymphocytes B donnant naissance à des lignées immortalisées dénommées lignées de cellules lymphoblastoïdes (LCL). Chez l'homme, il est incriminé dans le développement de proliférations lymphoïdes malignes comme le lymphome de Burkitt et épithéliales comme le carcinome indifférencié du nasopharynx.

Origine de l'EBV et des cellules tumorales:

L'implication de l'EBV provenant du donneur et transmis lors de la transplantation a été suggéré par divers travaux. En revanche l'origine des cellules lymphomateuses est moins claire. Un certain nombre d'observations a montré leur parenté avec les cellules du receveur contrairement à ce qui est observé en greffe de moelle osseuse¹⁴. Une dizaine de cas décrit en transplantation d'organes mentionnent néanmoins leur provenance à partir des cellules du donneur¹⁵. Bien que de rares cas de transmission d'un lymphome pré-existant chez le donneur aient été décrits¹⁶, il semble admis dans cette situation que les

lymphocytes B apportés par le greffon sont transformés et immortalisés chez le receveur lors de l'échappement de ces cellules à la réponse immune de l'hôte en raison du mismatch HLA et de l'immunosuppression. Cette hypothèse est renforcée par une observation récemment rapportée de la survenue simultanée d'un lymphome du hile rénal chez les deux receveurs de rein d'un même donneur. L'analyse génotypique a permis de confirmer la présence d'EBV1 dans les cellules lymphomateuses dont la parenté avec celles du donneur a été établie par immunohistochimie à l'aide d'anticorps anti-HLA¹⁷.

Détection du Virus Epstein-Barr:

Dans le cadre des LPT ainsi que dans celui des lymphomes survenant dans un contexte d'immunodépression acquise comme le SIDA, le rôle de l'EBV a été suspecté initialement sur des observations sérologiques puis démontré par des techniques d'hybridation in situ¹⁸. Habituellement, la composante humorale de la réponse immunitaire à l'infection EBV permet de distinguer le caractère récent ou ancien d'une infection avec un profil de primo-infection chez les sujets séronégatifs comportant l'apparition d'IgM anti-VCA (virus capsid antigen), l'augmentation du taux d'IgG anti-VCA et l'absence d'anti-EBNA (EBV nuclear antigen) ou de réactivation chez les patients séropositifs (absence d'IgM anti-VCA, majoration du taux

d'IgG anti-VCA et préexistence des IgG anti-EBNA). Toutefois, dans une population d'immunodéprimés, les réponses sérologiques sont souvent retardées ne permettant pas le diagnostic précoce de l'infection virale¹⁹. En règle générale, les titres d'anticorps anti-VCA ou anti-EA (early antigen) augmentent alors que les anti-EBNA 1 et 2 tendent à décroître voire à disparaître¹⁹. Ceci s'explique par le déficit de la cytotoxicité anti-EBVT-médiée nécessaire à la libération de l'antigène EBNA de la membrane nucléaire des lymphocytes B infectés, qui stimule alors la production des anticorps. De nouvelles techniques sérologiques actuellement explorées permettent de détecter les IgG et les IgM anti-ZEBRA (BamHI Z left fram 1 ou ZEBRA), protéine contrôlant le passage du cycle viral latent au cycle productif²⁰. Leur apparition est très précoce après la transplantation mais leur valeur prédictive n'est pas encore établie.

Le rôle joué par la réplication d'EBV dans les lymphoproliférations demeure mal élucidé. La production de particules virales infectantes dans les cellules tumorales induirait l'infection de nouveaux lymphocytes B entrant alors à leur tour dans le processus lymphoprolifératif. Le caractère précoce du rôle pathogène de l'EBV dans la tumorigénèse a été précisé par l'analyse du génome terminal du virus EBV dans les LPT et les cancers du nasopharynx²¹.

Rôle des Lymphokines

Différentes lymphokines jouent un rôle dans le développement et la croissance des lymphomes. L'équilibre entre les cytokines dites Th2 (IL1, IL6, IL10) stimulant la prolifération et la différenciation lymphocytaire B et les cytokines dites Th1 (IL2, IL12, IFN-alpha) activant la cytotoxicité CD8 est modifié aux profits des Th2. Ainsi l'IL6 a été détectée dans le surnageant de cellules infectées par EBV et l'existence d'un excès d'IL4 ou d'un déficit en interféron alpha apporte une explication au succès des traitements de certains lymphomes par des cytokines notamment l'interféron²². In vitro, l'IL6 active les lymphocytes B et stimule la croissance des lymphocytes infectés par EBV²³. Dans ce modèle, la ciclosporine utilisée à doses croissantes augmenterait la transcription du gène de l'IL6 qui lorsqu'elle est présente à de fortes concentrations, stimule la prolifération cellulaire. Cette réponse proliférative à l'IL6 permet d'ex-

pliquer l'efficacité d'un traitement par anticorps monoclonal anti-IL6. Les mêmes observations ont été rapportées avec l'IL10 qui favorise la prolifération B et diminue la réponse Th1. L'élévation de son taux au cours des LPT serait de mauvais pronostic.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les formes histologiques des LPT sont extrêmement variées et leur classification reste difficile. On distingue l'hyperplasie polyclonale dite bénigne, le lymphome polymorphe malin et le lymphome monomorphe malin. Il s'agit dans la plupart des cas de lymphomes B bien que quelques cas de lymphomes T voire d'association d'un lymphome B et d'un lymphome T aient été décrits^{24,25}.

L'étude histologique montre des formes polymorphes de lymphomes B dans lesquelles tous les stades de la différenciation de la lignée B sont présentes et des aspects monomorphes où les immunoblastes représentent un contingent prédominant avec des cellules plasmocytoides en nombre variable. La nécrose est importante, de type centrale, en raison du caractère angioinvasif de ces lymphomes. L'analyse du type des immunoglobulines permet de déterminer la clonalité de la tumeur. Elle peut être effectuée par immunohistochimie et par Southern Blot, une tumeur polyclonale en marquage de surface des immunoglobulines pouvant se révéler monoclonales par l'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines. Les lymphoproliférations d'aspect polymorphe en microscopie conventionnelle peuvent se révéler monoclonales ou polyclonales alors que les tumeurs d'aspect monomorphe sont le plus souvent monoclonales. La plupart des tumeurs seraient initialement polyclonales puis un clone de croissance plus rapide émergerait, donnant naissance à une tumeur monoclonale.

Les anomalies cytogénétiques semblent rares et il n'existe pas d'anomalie caryotypique caractéristique comme dans le lymphome de Burkitt. Néanmoins une expression intense de l'oncogène c-myc a été signalée chez les transplantés atteints de lymphomes, notamment en cas d'infection EBV aiguë associée à une dysglobulinémie monoclonale. Récemment, Knowles a proposé une classification des LPT en trois sous-groupes en tenant compte des données histologiques, virologiques, immunologiques et cytogénétiques²⁶.

- L'hyperplasie polyclonale contenant plusieurs clones infectés par EBV et sans modification des oncogènes;
- Les lymphomes polymorphiques, souvent monoclonaux, contenant une seule forme d'EBV et sans modification des oncogènes;
- Les lymphomes immunoblastiques, monoclonaux, comportant un seul clone d'EBV et une ou plusieurs mutations sur des oncogènes (N-ras, c-myc) ou le gène de la protéine p53.

ETUDE CLINIQUE

Le diagnostic précoce des LPT est difficile et doit être suspecté devant toute anomalie des immunoglobulines surtout en cas d'association à un syndrome infectieux inexpliqué²⁷. Il faut alors chercher une séroconversion EBV ou une augmentation des anticorps antiviraux Capsid Antigen ou Early Antigen avec la présence d'immunoglobuline M pour savoir s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réinfection virale (les anticorps monoclonaux seraient plus efficaces en cas de primo-infection).

Parmi les organes envahis par le lymphome, il y a une prédilection pour le cerveau, le foie, le poumon et parfois le greffon lui-même²⁸.

Au niveau de l'appareil urinaire, l'atteinte rénale est la plus fréquente. L'atteinte vésicale est rare, elle est présente dans 13% des cas²⁹⁻³². Elles peuvent être isolées ou associées à un SLP généralisé.

IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement des LPT reste mal défini, tant en ce qui concerne les outils thérapeutiques que les indications. De nombreuses propositions ont été formulées dans la littérature sans corrélation précise avec la forme histologique, la présentation clinique, la localisation de la tumeur ni le type d'immunosuppresseurs utilisés.

La Baisse de l'Immunosuppression

Elle permet la restauration de l'immunité cellulaire anti-virale pour limiter la prolifération de la population lymphocytaire B immortali-

sée¹⁰. Théoriquement, la réduction de l'immunosuppression est plus efficace quand la tumeur exprime LMP1 et EBNA2, deux protéines qui facilitent l'interaction entre les lymphocytes B infectés et les cellules T cytotoxiques. Cette stratégie thérapeutique est relativement aisée dans le cadre de la transplantation rénale où la perte du greffon ne met pas en jeu le pronostic vital. En revanche, celle-ci est plus délicate dans les transplantations d'organes vitaux. Chez ces patients une réduction de l'immunosuppression ne conduit cependant pas obligatoirement à la perte de l'organe. Une rémission complète des LPT peut s'observer après réduction de l'IS³³.

Traitement Anti-Viral

Il utilise essentiellement deux molécules: l'acyclovir et le ganciclovir. Ces molécules agissent après phosphorylation en inhibant in vitro la DNA polymérase virale. Dans les cellules P3HR-1 et les cellules superinfectées Raji, les anti-viraux inhibent la réplication des formes linéaires d'EBV. En revanche, ils ne bloquent pas la réplication des formes plasmidiques virales dans des cellules porteuses d'une infection latente habituellement observée dans les LPT. L'effet inhibiteur des deux molécules sur la production du génome EBV est maximale après 14 jours de traitement³⁴.

L'acyclovir a été employé en traitement préventif ou curatif. Le traitement préventif est réalisé par certains de manière systématique ou de préférence chez des patients à risque (séronégatifs pour EBV ou lors des traitements anti-rejet). En traitement curatif les posologies proposées varient d'un protocole à l'autre de 5 à 15 mg/kg/j pour une durée de 2 à 6 semaines⁸.

In vitro, le ganciclovir semble plus actif que l'acyclovir sur l'inhibition de l'EBV. Il retarde le développement des lymphomes B chez des souris ID (immuno-déficientes) alors que l'acyclovir n'a pas cet effet. Toutefois, ces traitements anti-viraux semblent essentiellement efficaces en présence d'une prolifération polyclonale et surtout sur les formes replicatives du virus soit dans 40% des situations. L'utilisation d'une chimiothérapie anti-virale ne peut donc représenter à elle seule un traitement sûr et efficace des LPT. Pendant le traitement anti-viral, l'excrétion salivaire d'EBV peut disparaître mais elle réapparaît à l'arrêt du traitement (après 2 à 7 jours pour l'acyclovir et 21 jours pour le ganciclovir).

Actuellement, un traitement anti-viral préventif limitant la multiplication virale lors des périodes de surimmunosuppression semble recommandé. Même si l'infection par EBV n'est pas totalement contrôlée, elle peut être inhibée à un niveau permettant alors une prise en charge de la prolifération par l'immunité de l'hôte. L'utilisation préventive des deux molécules anti-virales (ganciclovir IV ou fortes doses d'acyclovir per os) serait efficace sur l'incidence des LPT^{34,35}.

Traitement Immuno-Modulateur

L'interféron alpha (3 à 10 MU/m²/j) et les gammaglobulines intra-veineuses ont été utilisés avec un succès relatif dans des observations isolées^{8,36}. De même des espoirs sont actuellement permis avec l'utilisation d'anticorps anti-IL6. L'interféron induit des rejets du greffon.

Thérapie Cellulaire

Expérimentée avec succès en greffe de moelle, elle consiste à transfuser des lymphocytes T cytotoxiques du donneur cultivés en présence d'IL2, dirigés contre EBV. En transplantation d'organe, ce traitement consiste à stimuler *in vitro* puis réinjecter au patient des lymphocytes killer autologues LKA37.

Anticorps Monoclonaux Anti-Lymphocytes B

Utilisant des anticorps anti-CD-21 (récepteur de l'EBV) et anti-CD-24, Fischer a obtenu des résultats intéressants (60% de remission)^{8,38}. Ce traitement semble surtout efficace dans les proliférations oligoclonales et leur emploi peut être limité par l'absence de diffusion à travers la barrière hémato-méningée et l'immunisation anti-Ig de souris. Des anticorps anti-CD20, anti-CD38 et anti-CD37 ont également été utilisés³⁹. Les anti-CD38 permettent d'obtenir de bons résultats en raison de la présence constante de ce marqueur à tous les stades de différenciation cellulaire.

Traitement par Chimio- et Radiothérapie

Ils sont grevés d'une importance toxicité mais restent largement utilisés dans les lymphoproliférations les plus sévères notamment monoclonales. La nature des anti-

tumoraux ainsi que les posologies utilisées varient d'un protocole à l'autre et ne sont absolument pas uniformisés^{8,11}. La radiothérapie est utilisée seule en traitement des localisations neurologiques ou en association avec le traitement chirurgical.

Traitement Chirurgical

Il peut s'avérer nécessaire dans certains cas: néphrectomie en cas d'envahissement du greffon renal, résection digestive partielle dans les cas de lymphomes digestifs compliqués (occlusion ou perforation), hépatectomie partielle lorsqu'il existe un lymphome du hile hépatique⁴⁰. Malgré cet arsenal thérapeutique, la mortalité des LPT reste élevée dans la plupart des séries, même si une rémission est parfois obtenue avec des traitements peu agressifs permettant de conserver un greffon fonctionnel. Bien que cette notion ne soit pas clairement démontrée, il semblerait que les lymphomes polyclonaux, les plus précoces, puissent régresser après une baisse de l'immunosuppression et un traitement anti-viral alors que les lymphomes monoclonaux immunoblastiques tardifs soient de plus mauvais pronostic.

PROPHYLAXIE

La prophylaxie des LPT chez les transplantés passe par la surveillance de l'effet pathogène de l'EBV au cours de l'immunosuppression. L'infection des lymphocytes B par l'EBV intervient lors de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés. Après la primo-infection, l'EBV persiste à vie dans l'organisme. La mise en évidence d'une excrétion virale asymptomatique chez la plupart des porteurs sains suggère que les cellules épithéliales pharyngées constituent un réservoir de production virale chronique. L'EBV persiste aussi de façon latente dans les lymphocytes B circulants comme le montre l'obtention spontanée de lignées immortalisées après mise en culture, mais l'infection ne concerne qu'un très petit nombre de lymphocytes B (de 0.5 à 2 par 10⁶ lymphocytes B), rendant difficile sa mise en évidence. Les lymphocytes B constituent néanmoins un réservoir de virus latent dans les compartiments hémato-poïétiques.

L'évaluation de la charge virale oropharyngée comme témoin de l'activité systémique de

l'EBV peut être intéressante^{41,42}. Des concentrations élevées de virus ont été détectées chez des patients ayant reçu des anticorps polyclonaux ou plus de 4 g de méthylprédnisolone dans les 6 premiers mois de la greffe, chez les patients atteints de LPT ou lors d'un traitement anti-rejet par OKT3, diminuant après traitement anti-viral par ganciclovir. Les maladies présentant les quantités salivaires d'EBV les plus élevées ont en général une réponse sérologique plus faible.

La surveillance d'un certain nombre de facteurs prédictifs de l'apparition des LPT est souhaitable notamment après un traitement anti-rejet. La détection par PCR semi, quantitative du génome EBV dans les lymphocytes B circulants, la recherche d'une antigénémie EBV, la surveillance du taux de lymphocytes CD19 et CD3 (permettant de détecter une hyperlymphocytose B et/ou une déplétion T) et le dosage du CD23 soluble ont été proposés⁴³.

CONCLUSION

Les LPT restent un problème majeur du suivi évolutif des patients transplantés. Le degré d'immunosuppression et l'effet oncogène de l'EBV ont été identifiées comme les principaux facteurs de la lymphogénèse. Toutefois un certain nombre de questions restent posées quant aux mécanismes précis du développement des LPT, de la surveillance immunologique et virale à mettre en place et enfin des indications de traitement.

Le renforcement actuel des protocoles d'immunosuppression par de nouvelles combinaisons d'immunosuppresseurs récemment disponibles, devrait permettre une amélioration des résultats de la transplantation à court et moyen terme avec pour contrepartie un risque accru d'augmenter l'incidence des LPT. La nécessité d'une classification précise et homogène des formes cliniques et histologiques des LPT apparaît actuellement indispensable et justifie l'élaboration d'un registre réunissant les données issues d'une collaboration multicentrique et multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs. azathioprine-treated patients. *Transplant Proceed* 1996, 28:876-878.
2. Penn I. The changing pattern of post transplant malignancies. *Transplant Proceed* 1991, 23:1101-1103.
3. Mouquet C, Benalia H, Ourahma S *et al.* Incidence of noncutaneous malignancies in kidney transplant recipients: A 20-year follow-up. *Transplant Proceed* 1995, 27:1764.
4. Alarmartine E, Bertoux F. Tumours in kidney-transplanted patients: A comprehensive one-centre study. *Transplant Proceed* 1995, 27:1761-1763.
5. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996, 10:248-255.
6. Hiesse C, Kriaa F, Goupy C, Charpentier B. Incidence of cancer and risk factor in 1570 renal transplant patients during a 25-year period. *American Society of Transplantation Physicians* 1997, 1:25.
7. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S *et al.* Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1984, 1:583-587.
8. Morrison VA, Dunn DL, Mannivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson BA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994, 97:14-23.
9. Garnier JL, Pisa P, Cirone M *et al.* Epstein-Barr virus induced lymphoproliferative disorders in SCID/hu chimeric mice. In: Touraine JL, Traeger J, Betuel H, Dubernard JM, Revillard JP, Dupuy C (Eds.): *Transplantation and Clinical Immunology: Virus and Transplantation*. Vol. XXIII. Amsterdam: Elsevier Science, pp. 237-245, 1991.
10. Rickinson AB. *Background to Epstein-Barr virus related lymphoproliferative disease in transplant patients*. In: Touraine JL, Traeger J, Betuel H, Dubernard JM, Revillard JP, Dupuy C (Eds.): *Transplantation and Clinical Immunology: Virus and Transplantation*. Vol. XXIII. Amsterdam: Elsevier Science, pp. 237-245, 1991.
11. Leblond V, Sutton L, Dorent R *et al.* Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: A report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995, 13:961-968.
12. Gruber SA, Skjel KL, Sothorn RB *et al.* Cancer development in renal allograft recipients treated with conventional and cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1991, 23:1104-1105.
13. Swinnen LJ, Costanzo NMR, Fisher SG, Heroux AL, Pifarre R, Fisher RI. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990, 323:1723-1728.
14. Weissmann D, Ferry J, Harris N, Loui D, Delmonico F, Spiro I. Post transplantation lymphoproliferative disorders in organ recipients are

- predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Path* 1995, 103:748-755.
15. Armes JE, Angus P, Southey MC, Battaglia SE, Ross BC, Jones RM. Lymphoproliferative disease of donor origin arising in patients after orthotopic liver transplantation. *Cancer* 1994, 74:2436-2441.
 16. Scutt G, Engemann R, Gassel HJ *et al.* Donor transmitted non-Hodgkin's lymphoma after renal transplantation. A case report. *Transplant Proced* 1993, 25:2131-2132.
 17. Caillard S, Marcellin L, Tongio MM *et al.* Simultaneous lymphomas of donor origin in two renal transplant recipients. 8th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Budapest, 1997.
 18. Berg LC, Usaf M, Copenhaver E. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992, 23:159-163.
 19. Cen H, Williams P, McWilliams H, Breinig M, Ho M, McKnight J. Evidence for restricted Epstein-Barr virus latent gene expression and anti-EBNA antibody response in solid organ transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 1993, 81:1393-1403.
 20. Drouet EB, Chapuis-Cellier C, Garnier JL, Touraine JL. Early detection of EBV infection and meaning in transplant patients. In: Touraine JL, Traeger J, Betuel H, Dubernard JM, Revillard JP, Dupuy C. Cancer in Transplantation: Prevention and Treatment. Proceedings of the 27th Conference on Transplantation and Clinical Immunology. Dordrecht:Kluwer Academic Publishers, Vol. XXVII, pp. 201-207, 1996.
 21. Patton DF, Wilkowski CW, Hason CA *et al.* EBV determined clonality in post transplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 1990, 49:1080-1084.
 22. Mathur A, Kamat DM, Filipovich AH, Steibuch M, Shapiro RS. Immunoregulatory abnormalities in patients with EBV associated B cell lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1994, 57:1042-1045.
 23. Walz G, Zanker B, Melton L, Suthantiran M, Strom TB. Possible association of the immunosuppressive and the B cell lymphoma-promoting properties of cyclosporine. *Transplantation* 1990, 49:191-194.
 24. Rostaing L, Tkaczuk J, Rigal-Huguet F, Lloveras JJ, Durand D. T-cell gamma-delta lymphoproliferative disorders after renal transplantation. *Transplant Proced* 1994, 27:1774-1775.
 25. Raftery MJ, Tidman MJ. Post-transplantation T cell lymphoma of the skin. *Transplantation* 1988, 46:475-477.
 26. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn F *et al.* Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of post transplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995, 85:552-565.
 27. Touraine JL. Malignant lymphoproliferation of viral origin in transplant patients. In: Schmahli D, Penn I (Eds.): Cancer in Organ Transplant Recipients. Berlin:Springer Verlag, pp. 27-32, 1991.
 28. Raphael M. Lymphome et immunodépression. Des lymphoproliférations particulières induites par le virus Epstein-Barr. *Rev Prat* 1993, 43:861-863.
 29. Sufrin G, Keoch B, Moore R, Murphy G. Secondary involvement of the bladder in malignant lymphoma. *J Urol* 1977, 118:251-253.
 30. Guthman D, Reza M, Chapman W, Farrow G. Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol* 1990, 144:1367-1369.
 31. Heane J, Delellis R, Rudders R. Non Hodgkin lymphoma arising in lower urinary tract. *Urology* 1985, 25:479-480.
 32. Garnier JL, Touraine JL, Berger F. Syndromes lymphoprolifératifs associés au virus Epstein-Barr en transplantation. *Presse Med* 1992, 21:1994-1996.
 33. Leblond V, Dorent P, Bitker MO. Therapeutic issues in lymphoproliferative disorders: Treatment and outcome of 28 cases observed in a single center. In: Touraine JL, Traeger J, Betuel H, Dubernard JM, Revillard JP, Dupuy C. Cancer in Transplantation: Prevention and Treatment. Dordrecht:Kluwer Academic Publishers, Vol. XXVII, pp. 2267-278, 1996.
 34. Davis CL, Harrison KL, McVicar JP, Forg P, Bronner M, Marsh CL. Anti viral prophylaxis and the EBV related post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplantation* 1995, 9:53-59.
 35. Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadonna GP *et al.* Reduced incidence of EBV associated post transplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 1997, 64:848-852.
 36. O'Briens S, Bernert R. Remission of post transplant lymphoproliferative disorder after interferon alpha therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:1483-1488.
 37. Nalesnik M, Rao A, Furukawa H *et al.* Autologous lymphokine-associated killer cell therapy of EBV positive and negative lymphoproliferative disorders in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997, 63:1200-1205.
 38. Garnier JL, Berger F, Betuel H *et al.* Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative diseases (B cell lymphoma) after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1989, 4:818-823.
 39. Garnier JL, Berger F, Martin X *et al.* Correlation of late stage B-cell differentiation and progression of disease. Treatment with chimeric monoclonal antibody. *Transplant Proced* 1995, 27:1777.
 40. Cherqui D, Duvoux C, Plassa F *et al.* Lymphoproliferative disorder of donor origin in a liver transplant recipient: complete remission after drastic reduction of immunosuppression without graft loss. *Transplantation* 1993, 56:1023-1026.

41. Sixbey JW, Shirley P, Sloas M, Raab Traub N, Israele V. A transformation-incompetent, nuclear antigen-2-deleted EBV associated with replicative infection. *J Infect Dis* 1991, 163:1008-1015.
42. Crompton H, Cheung RK, Donjon C *et al.* Epstein-Barr virus surveillance after renal transplantation. *Transplantation* 1994, 57:1182-1189.
43. Morrissey PE, Lorber KM, Marcarelli M, Bia MJ, Klinger S, Lorber I. Immunologic monitoring after organ transplantation: relationship between Epstein-Barr virus infection and CD19+B cell measured by flow cytometry. *Transplant Proceed* 1995, 27:1428-1430.

All correspondence to be sent to:

Driss Touiti, M.D.
Service d'Urologie
Hôpital Edouard Herriot
5 Place d'Arsonval
Lyon Cedex 03
France