

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaires
ACC	Anticoagulant circulant lupique
aCL	Anticorps anti-cardiolipine
ALPS	Autoimmune lymphoproliferative syndrome
aPL	Anticorps anti-phospholipides
CHOP	Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CVP	Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EFS	Établissement français du sang
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FLIPI	Follicular lymphoma international prognostic Index
GvH	Greffon versus Hôte
Ig	Immunoglobuline
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LDH	Lactate deshydrogénase
LES	Lupus érythémateux systémique
LH	Lymphome de Hodgkin
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PAR2	Protease-activated receptor 2
PRIMA	PRimary RItuximab MAintenance
PS	Performans status
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
SUV	Standardized Uptake Value
TEP	Tomographie par émission de positons
TF	Tissue factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Plan

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I Objectifs de l'étude

I.1 Objectif principal et critère de jugement principal

I.2 Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

II Population de l'étude

II.1 Choix du lymphome folliculaire

II.2 Sélection des patients

II.3 Population de l'étude

II.3.1 Critères d'inclusion

II.3.2 Critères d'exclusion

III Origine des données

IV Recueil des données

V Technique de dosage des anti-phospholipides

VI Analyse statistique

VII Éthique et confidentialité

RÉSULTATS

I Population de l'étude

II Comparaison des patients inclus et non inclus

III Description de la population incluse

IV Prévalence des anticorps anti-phospholipides dans notre population

V Corrélation entre positivité des aPL et les paramètres clinico-biologiques des patients

VI Corrélation entre positivité des aPL et pronostic du lymphome folliculaire

VI.1 Mortalité

VI.2 Transformation en lymphome de haut grade

VI.3 Rechutes

VII Évaluation de la survenue de thromboses

VIII Corrélation entre positivité des AAN et les paramètres clinico-biologiques des patients

DISCUSSION

I Comparaison des caractéristiques des patients avec la littérature

II Association lymphome et auto-immunité et mécanismes physiopathologiques

III Comparaison de la prévalence des aPL avec la littérature

IV Évaluation de la présence des aPL sur la rechute, la transformation en haut grade et la mortalité.

V Évaluation de la présence des aPL et la survenue de thrombose

VI Intérêt de dosages répétés des aPL

VII Présence des AAN : comparaison avec la littérature et association avec les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution du lymphome

VIII Limites de l'études

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXES

Annexe I : Score Performance Status de l'OMS

Annexe II : Classification d'Ann Arbor

Annexe III : Grades histologiques du lymphome folliculaire

Annexe IV : Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Annexe V : Critères diagnostiques du syndrome des anti-phospholipides (Critères de Sidney 2006)

Annexe VI : Lettre d'information de non opposition à l'étude, envoyée aux patients vivants

Annexe VII : Autorisation du comité d'éthique

INTRODUCTION

Le lymphome folliculaire est un des lymphomes non hodgkinien (LNH) les plus fréquents, représentant 20 à 30% des LNH (1). Il s'agit d'un lymphome de bas grade ou « indolent » dont l'évolution est souvent longue avec une médiane de survie sans progression de 6 à 7 ans et une médiane de survie globale de 10 à 15 ans (2). L'amélioration de la survie depuis quelques années est due à l'immunothérapie par RITUXIMAB à la fois en traitement d'induction et d'entretien, associée aux chimiothérapies (3-5). En effet l'étude PRIMA, sur un suivi médian de 36 mois, montrait une amélioration significative de la survie sans progression dans le groupe recevant un traitement d'entretien par RITUXIMAB (74.9% versus 57.6%, $p < 0.0001$) (4). Le lymphome folliculaire, malgré cette amélioration, se caractérise par la survenue de rechutes itératives. Il peut également survenir une transformation en lymphome de haut grade, plus agressif. La transformation en lymphome B diffus à grandes cellules (LDGCB) chez les patients ayant un lymphome folliculaire survient à un taux annuel d'environ 3% pendant les 15 premières années. La médiane de survie après transformation est estimée à moins de 2 ans (6). En 2007, Montoto *et al.* retrouvait un risque de transformation de 28% à 10 ans (7). Dans une étude plus récente portant sur une cohorte de 1734 patients avec un lymphome folliculaire, 106 (6.7%) patients ont présenté une transformation en lymphome de haut grade avec une médiane de suivi de 6.2 ans soit une incidence cumulée sur 10 ans de 8% (8).

Bien qu'il s'agisse d'un lymphome indolent, certains patients ont une faible survie sans progression ou survie globale, d'où la nécessité de définir des indices pronostiques utiles pour proposer des recommandations thérapeutiques adaptées au risque ou une surveillance plus rapprochée. Actuellement, les principaux déterminants du pronostic du lymphome folliculaire sont l'âge du patient et son état clinique (performance status de l'OMS - cf Annexe I), l'extension de la maladie (stade d'Ann Arbor - cf Annexe II), le grade histologique (cf Annexe III), le taux de LDH, le taux de la β 2-microglobuline, le taux d'albumine. Pour les lymphomes folliculaires, le score pronostique habituellement utilisé est le score FLIPI (cf Annexe IV) (9).

Le terme générique **d'anticorps anti-phospholipides (aPL)** désigne une famille hétérogène d'auto-anticorps (IgG, IgM et IgA) reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres et/ou des protéines qui leur sont associées appelées également « cofacteurs », plasmatiques ou endothéliales (10). Les phospholipides

anioniques sont absents de la surface de la plupart des cellules mais s'externalisent lors de l'activation des cellules endothéliales, monocytes et plaquettes ainsi que pendant l'apoptose et la transformation maligne.

Les cibles antigéniques des anticorps anti-phospholipides sont variées. Il existe trois principaux anticorps anti-phospholipides dits « conventionnels », dosés en pratique courante : l'anticoagulant circulant (ou anticoagulant circulant lupique, ACC), les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et les anticorps anti-beta2-glycoprotéine de type 1 (Ac anti- β 2GP1) (11). D'autres anti-phospholipides ont été décrits plus récemment tels que les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine, les anticorps anti-prothrombine, les anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine, et les anticorps anti-annexine A5 (12).

Les anti-phospholipides « conventionnels » servent de critères biologiques pour le diagnostic du syndrome des anti-phospholipides (SAPL). Le SAPL est une entité clinico-biologique définie par l'association de la survenue de manifestations thrombotiques (artérielles ou veineuses) et/ou de complications obstétricales à la présence persistante à 12 semaines d'aPL détectés soit par des tests de coagulation pour le lupus anticoagulant, soit par des tests immunologiques pour les anticorps anti-cardiolipine et anti- β 2GP1, selon les critères de Sidney de 2006 (Annexe V) (13).

Néanmoins, les aPL, peuvent parfois être présents dans de nombreuses situations cliniques qui ne s'accompagnent pas de thrombophilie : sujets asymptomatiques (notamment entourage familial de SAPL), maladies auto-immunes, traitements inducteurs (β -bloquants, interféron alpha, procainamide, phénothiazines, hydantoïnes, quinidine, hydralazine), infections (viroses aiguës, VIH, hépatite C, syphilis, Lyme, tuberculose), cancers solides et hémopathies malignes (10).

Ainsi, dans la population générale, la prévalence des aPL est de l'ordre de 1 à 5% et augmente avec l'âge (10,14).

La fréquence des aPL est également plus élevée dans les pathologies malignes et en particulier dans les lymphomes. De manière générale, la présence d'auto-anticorps est fréquente dans les lymphomes. En 2014, Uskudar *et al.* rapportait la présence d'au moins un auto-anticorps chez 50% des patients ayant un lymphome Hodgkinien (LH) ou non Hodgkinien. Dans ce travail, 26% des patients avec un lymphome non Hodgkinien et 38% avec un lymphome de Hodgkin avaient un anticorps anti-phospholipide (15). Zhou *et al.* mettait en évidence la présence d'aPL chez 40.3% des patients ayant un lymphome, taux significativement plus élevé que chez les témoins sains mais similaire aux patients ayant un lupus érythémateux systémique (LES), une polyarthrite rhumatoïde ou un syndrome de Sjögren primaire (16). Bairey *et al.* retrouvait, dans une cohorte de 86 patients

avec un LNH, un taux similaire avec 41% de positivité des aPL (IgG, IgA, IgM anti-cardiolipine et anti- β 2GP1, anticoagulant circulant), et de 31.5% chez les patients ayant un lymphome folliculaire (17).

Les différentes études s'intéressant à la prévalence des auto-anticorps, en particulier les anticorps anti-phospholipides et les anticorps anti-nucléaires, sont présentées dans le **Tableau I**.

Tableau I : Études évaluant la prévalence des aPL et AAN dans les lymphomes

Auteur, Année	Population	Effectifs de la population	Prévalence des aPL	Prévalence de l'ACC	Prévalence des AAN
Uskudar <i>et al.</i> 2014 (15)	LNH		26%		
	LH		38%		
Zhou <i>et al.</i> 2011 (16)	Lymphome	129	40.3%		
Bailey <i>et al.</i> 2006 (17)	LNH	86	41%	4.5%	
	dont lymphome folliculaire	18	31.5%		
Pusterla <i>et al.</i> 2004 (22)	LNH	100	25% (aCL)	7%	
Genvresse <i>et al.</i> 2002 (37)	LNH	90	26.6%		
Sciarra <i>et al.</i> 1995 (23)	LNH	22	40.9%		
Guyomard <i>et al.</i> 2003 (44)	LNH	347			19%
	dont lymphome folliculaire	54			25%
Zou <i>et al.</i> 2015 (45)	Lymphome	127			31.5%
	Dont LNH	113			30.9%
	Dont lymphome B	99			32.3%

Le lien entre aPL et coagulation étant bien connu, les études sur les implications pathologiques des aPL dans le cancer sont centrées sur les pathologies thromboemboliques. La prévalence accrue des aPL dans les pathologies néoplasiques, jusqu'à présent souvent considérée comme un épiphénomène, soulève l'hypothèse de leur implication pathogénique dans le développement et la progression de la maladie. Peu d'études ont en effet étudié les aPL comme facteur de risque potentiel d'évolution du cancer. Chez les témoins sains, la présence d'aPL semble augmenter la possibilité de développer une néoplasie (en particulier hématologique) ce qui impliquerait une surveillance rapprochée en cas de positivité des aPL (18-20). Endler *et al.*, dans une étude avec un suivi médian relativement court de 1.5 ans, a montré une association entre présence d'aCL et mortalité par cancer non liée à un trouble de coagulation (21). En 2006, Bailey *et al.* montrait, dans une cohorte de LNH, que la présence d'aPL était associée à un taux de survie globale et de survie sans événement (progression, rechute, décès) à 2 ans statistiquement plus faible (17). Cependant, les études restent contradictoires sur l'impact pronostique des anticorps anti-phospholipides dans le lymphome (17,22,23).

Des données plus récentes ont mis en évidence un rôle des aPL dans la progression tumorale. La progression à un état d'angiogenèse est un événement critique dans le développement de la tumeur. En 2014, Wu *et al.* ont observé que l'élévation des anti-phospholipides circulant chez des patients atteints de cancer du sein est spécifiquement associée aux tumeurs invasives. En utilisant un modèle murin de cancer du sein, les auteurs ont démontré que la présence d'aPL IgG accélère rapidement l'angiogenèse de la tumeur et donc sa croissance, particulièrement dans les tumeurs avasculaires à croissance lente. L'action des aPL apparaît être locale au site de la tumeur, induisant l'infiltration leucocytaire et l'invasion tumorale. Ainsi, les cellules tumorales traitées avec des aPL IgG exprimaient des gènes pro-angiogéniques multiples, comme le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur tissulaire (TF) et le facteur stimulant de colonie 1 (CSF 1). Ce modèle physiopathologique est représenté sur la **Figure 1**. Les effets des anti-phospholipides sur l'angiogenèse et la croissance tumorale étaient dépendants du TF dérivé des cellules tumorales (24).

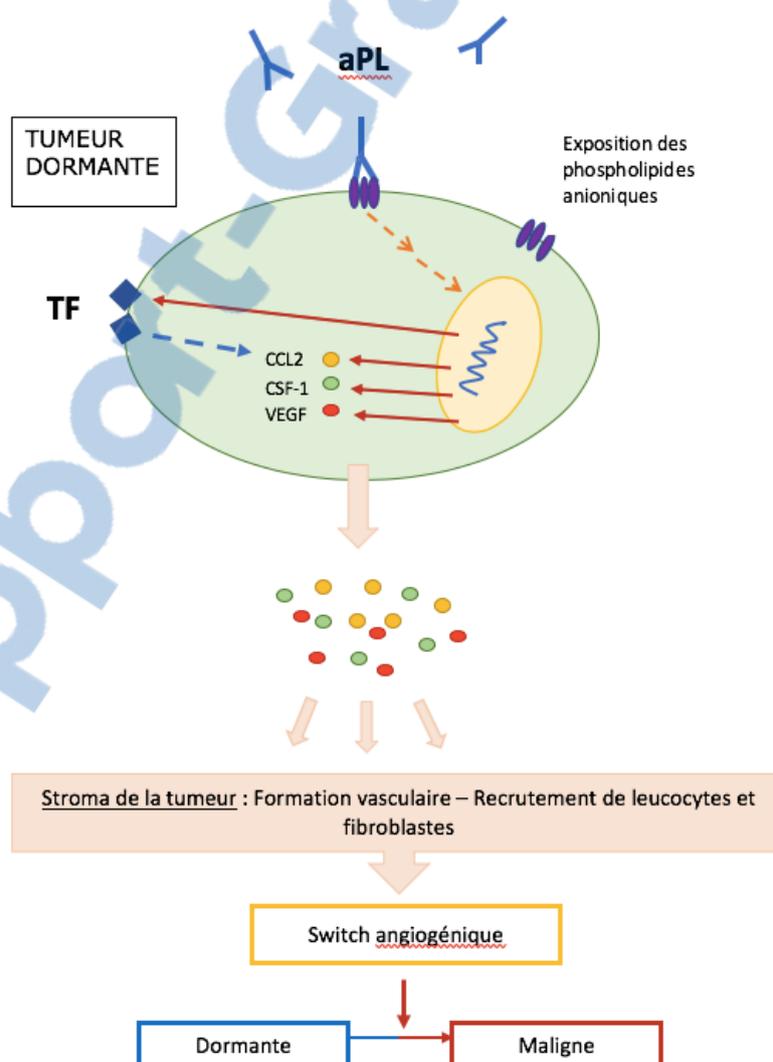


Figure 1 : Modèle hypothétique de l'implication des anticorps anti-phospholipides dans la progression tumorale adapté de Wu *et al.* (24)

Le TF est une glycoprotéine transmembranaire qui lie le Facteur VII/VIIa de la coagulation à la surface des cellules. Sa fonction première est d'activer la cascade de la coagulation. Le TF est exprimé par les cellules tumorales et contribue à plusieurs processus pathologiques, tels que les thromboses, les métastases, la croissance tumorale et l'angiogenèse tumorale. Par exemple, la présence de TF sur les cellules tumorales circulantes est responsable d'un conglomerat de cellules et de fibrine. Les cellules tumorales sont alors piégées dans la microcirculation vasculaire, ce qui facilite les métastases hématogènes. Par ailleurs, le complexe TF-FVIIa permet l'activation de PAR2 (protease-activated receptor 2), permettant une croissance tumorale et une angiogenèse tumorale (25).

Les données de l'étude de Wu avaient ainsi suggéré que les auto-anticorps anti-phospholipides seraient un potentiel facteur hôte spécifique promouvant la transition de tumeurs indolentes à un état néoplasique angiogénique via un mécanisme pathogénique médié par le TF (24). L'étude menée par Rikarni *et al.* confirme cette action des IgG et IgM anti- β 2GP1 sur l'augmentation du TF (26).

L'hypothèse de notre étude est, que par analogie avec les tumeurs solides, les aPL sont associés à la transformation en haut grade, à la rechute et à la mortalité des lymphomes folliculaires.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I Objectifs de l'étude

I.1 Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact pronostique de la présence des aPL au diagnostic (IgM aCL, IgG aCL, IgM anti- β 2GP1 et IgG anti- β 2GP1) sur la morbidité (transformation en lymphome de haut grade, survenue de rechutes) et la mortalité chez des patients ayant un lymphome folliculaire.

Le critère de jugement principal était de comparer le taux de rechute, de transformation en haut grade et de décès entre les groupes avec et sans aPL.

I.2 Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de :

- Établir des corrélations entre la présence d'aPL et les caractéristiques clinico-biologiques des patients.
- Établir des corrélations entre la présence d'aPL et les marqueurs pronostiques du lymphome (score FLIPI, grade histologique, stade Ann Arbor, forme Bulky, taux de LDH, taux de β 2-microglobuline).
- Établir des corrélations entre la présence des anticorps anti-nucléaires (AAN) et les caractéristiques clinico-biologiques des patients. Du fait de l'ambiance d'auto-immunité dans le lymphome, nous avons en effet choisi également d'étudier la présence des AAN.
- Évaluer la prévalence d'un événement thrombotique (artériel et veineux) survenu lors du suivi des patients et rechercher une corrélation avec la présence d'aPL.

Les critères de jugement secondaires étaient de :

- Comparer les caractéristiques clinico-biologiques et les marqueurs pronostiques entre les groupes sans et avec aPL.
- Comparer les caractéristiques clinico-biologiques, le taux de rechute, de transformation en haut grade et de décès entre les groupes avec et sans AAN.
- Comparer la fréquence de survenue d'un événement thrombotique entre les groupes sans et avec aPL.

II Population de l'étude

II.1 Choix du lymphome folliculaire

Du fait de sa prévalence, du risque de rechute et de transformation en haut grade, nous avons fait le choix d'étudier le LNH de type folliculaire.

II.2 Sélection des patients

L'ensemble des fiches des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) des patients avec un diagnostic de lymphome folliculaire ont été répertoriées par une recherche effectuée sur le serveur interne du service des Maladies du Sang du CHU d'Angers.

Nous n'avons pas retenu les patients dont le lymphome folliculaire était diagnostiqué avant le 01/01/2005 du fait d'un défaut d'informatisation des données biologiques, ni les patients dont le traitement et/ou le suivi médical n'était pas réalisé au CHU d'Angers en raison d'une difficulté d'accès au dossier médical.

Pour assurer un délai de suivi minimum de 2 ans, les patients dont le diagnostic de lymphome était réalisé après le 31/12/2015 n'étaient pas retenus.

II.3 Population de l'étude

La population de l'étude correspondait donc aux patients adultes ayant un lymphome folliculaire confirmé histologiquement, dont la décision thérapeutique était discutée en RCP des Maladies du Sang au CHU d'Angers, et dont le suivi médical était réalisé au CHU d'Angers. Le lymphome folliculaire était diagnostiqué sur une période de 10 ans, de 2005 à 2015.

II.3.1 Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus en cas de sérum disponible. Le sérum avait été prélevé au diagnostic du lymphome, congelé et conservé à l'EFS. Pour chaque patient, un volume de 2 à 3 ml de sérum congelé (aliquots de 1ml) était disponible, conservé à une température de -196°C dans l'azote liquide.

II.3.2 Critères d'exclusion

Une lettre de non opposition à l'étude était adressée aux patients vivants (annexe VI).

Les patients étaient exclus en cas de refus de l'étude exprimé (via appel téléphonique, mail ou courrier) après réception de cette lettre.

III Origine des données

Pour chaque patient, les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été notifiées à partir du dossier médical informatisé (logiciel CROSSWAY®, logiciel GLIMS® pour les données biologiques) et colligées dans une feuille EXCEL®.

Pour les patients en rupture de suivi au CHU d'ANGERS, nous avons contacté les médecins traitants en septembre 2017 pour connaître leur statut : décédés ou vivants.

L'anonymisation des dossiers a été réalisée au cours du recueil de données.

IV Recueil des données

Plusieurs données ont été colligées :

- La date d'origine, correspondant à la date du prélèvement de sérum, congelé au diagnostic du lymphome.
- La date de dernière nouvelle, permettant d'évaluer le statut vivant ou décédé et correspondant à la dernière consultation pour les sujets encore vivants ou à la date de décès pour les sujets décédés.
- La date de point de l'étude était fixée au 30 septembre 2017.
- Les caractéristiques propres au patient : âge, sexe, présence de comorbidités sous-jacentes et type de comorbidité, évaluation de l'état général par le score performance status de l'OMS (Annexe I).
- Les caractéristiques du lymphome folliculaire et les marqueurs pronostiques : stade Ann Arbor (Annexe II), grade histologique (Annexe III), présence d'une localisation viscérale au diagnostic, présence d'une atteinte de type Bulky (masse tumorale volumineuse de diamètre supérieur à 10 cm, ou index Médio-Thoracique supérieur à 0.33), score FLIPI (Annexe IV), taux de LDH (considéré élevé si taux supérieur à 360 U/L), taux de β 2-microglobuline (considéré élevé si taux supérieur à 2.50 mg/L), taux d'albumine (considéré bas si inférieur à 35 g/L).
- Les caractéristiques thérapeutiques : décision ou non d'un traitement, type de traitement (seule la première ligne thérapeutique était rapportée), étude de la réponse au traitement de première ligne selon les critères de Cheson modifiés en 2007. La rémission complète était définie par une disparition de toutes les anomalies cliniques, biologiques et morphologiques initiales. La rémission partielle était définie par une régression tumorale entre 50 et 99%. L'échec du traitement était défini par une régression tumorale inférieure à 50% ou une croissance tumorale *on therapy*.

- Les caractéristiques évolutives : survenue de rechutes et nombre de rechutes, survenue d'une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules, survenue d'un décès (en rapport ou non avec l'évolution de la pathologie lymphomateuse), ainsi que les délais de survenue des différents évènements.
- La présence ou non d'aPL, type et taux d'aPL (dosage réalisé sur sérums prélevés puis congelés au diagnostic).
- La présence ou non d'AAN (dosage réalisé au moment du diagnostic de lymphome), titre d'AAN.
- La survenue d'un événement thrombotique (accident cardio-vasculaire ou maladie thromboembolique veineuse). N'étaient pris en compte seulement les évènements survenus après le diagnostic de lymphome.

V Technique de dosage des anti-phospholipides

Les IgG et IgM anti-cardiolipine et anti-β2GP1 ont été dosés au laboratoire d'hémostase du CHU d'Angers par des tests ELISA standardisés sur l'automate AcuStar de Werfen après décongélation des sérums. Le taux d'aPL était considéré comme positif si supérieur à 20.0 U/ml.

Le dosage de l'ACC n'a pas été réalisé.

VI Analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et en pourcentage. Les données quantitatives sont présentées en médiane et interquartiles.

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Khi2 +/- avec la correction de Yates ou le test exact de Fischer selon les effectifs.

Les données quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Student pour données non appariées (≥ 30) ou le test non paramétrique de Mann-Whitney ($n < 30$).

La survenue d'évènements (rechute ou décès) au cours du suivi est représentée à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier. Les courbes de Kaplan-Meier étaient comparées par le test du log-rank.

Un risque d'erreur alpha à 5% avec une significativité pour $p < 0.05$ a été admis.

VII Éthique et confidentialité

L'étude a été approuvée par le comité de bioéthique du centre hospitalier universitaire d'Angers (n°2017/59) (Annexe VII) et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (n°2017-016).

RÉSULTATS

I Population de l'étude

Sur les 477 patients disposant d'une fiche de RCP de lymphome folliculaire sur le serveur interne du service des Maladies du sang du CHU d'Angers, 224 patients n'ont pas été retenus : le lymphome ayant été diagnostiqué avant le 01/01/2005 ou après le 31/12/2015 pour 55 patients et le suivi médical n'ayant pas été réalisé au CHU d'Angers pour 169 patients.

Deux cent cinquante-trois patients ayant un lymphome folliculaire diagnostiqué entre 2005 et 2015 ont ainsi été répertoriés. Quatre-vingt-trois patients pour lesquels nous ne disposions pas de sérum congelé n'ont pas été inclus et 4 patients ont été exclus suite à un refus de participation à l'étude. Au total, une cohorte de 166 patients ayant un lymphome folliculaire et du sérum congelé au diagnostic a été constituée (**Figure 2**).

La durée médiane de suivi était de 1944 jours soit 5.3 ans avec un minimum de 8 jours et un maximum de 4301 jours (soit 11.8 ans). Pour les patients vivants, la durée minimale de suivi était de 737 jours (soit 2 ans).

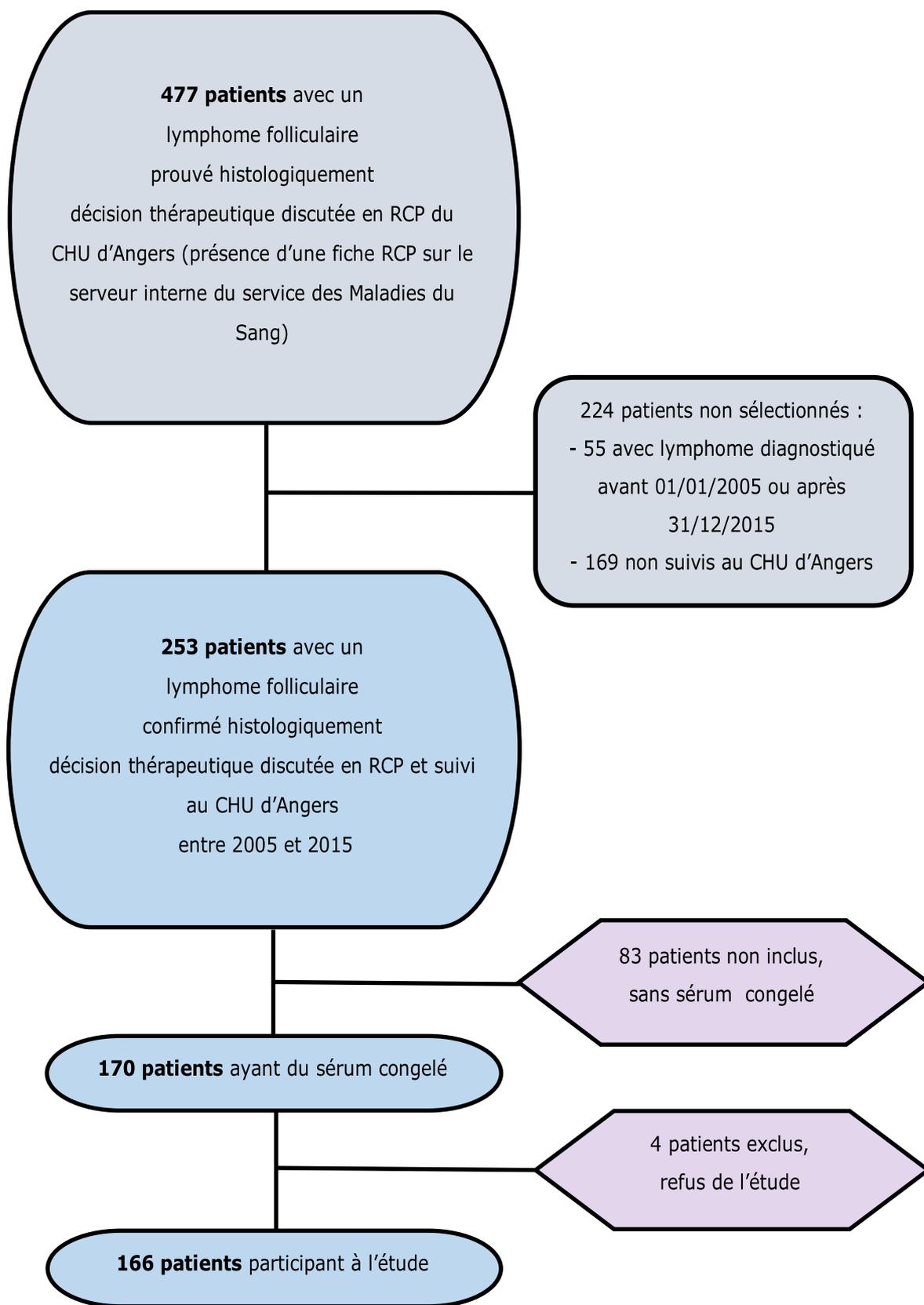


Figure 2 : Diagramme de flux

II Comparaison des patients inclus et non inclus

Les principales caractéristiques des patients inclus (patients disposant de sérum congelé) et des patients non inclus (patients ne disposant pas de sérum congelé), sont présentées dans le **Tableau II**.

Les deux populations étaient comparables.

Tableau II : Comparaison de la population incluse et non incluse

	Patients inclus (n=166)	Patients non inclus (n=83)	p
Age (ans), médiane [Q1 - Q3]	62 [52.25-69]	64 [53-75]	0.23
Hommes n (%)	78 (47.0)	43 (51.8)	0.56
Performance Status n(%)			
0-1	154 (92.8)	74 (89.2)	0.47
2 à 4	12 (7.2)	9 (10.8)	
Stade Ann Arbor n(%)			
I	19 (11.4)	15 (18.1)	0.21
II	19 (11.4)	9 (10.8)	1
III	38 (22.9)	13 (15.7)	0.24
IV	90 (54.2)	46 (55.4)	0.96
Grade histologique n(%)			
I-II	128 (77.1)	62 (74.7)	0.79
III	19 (11.4)	6 (7.2)	0.41
Manquant	19 (11.4)	15 (18.1)	0.21
Traitement de 1ère ligne n(%)	140 (84.3)	69 (83.1)	0.95
Type de traitement de 1ère ligne			
Rituximab en induction	128 (77.1)	64 (77.1)	1
CHOP	44 (26.5)	31 (37.3)	0.11
miniCHOP	41 (24.7)	19 (22.9)	0.87
CVP	37 (22.3)	11 (13.2)	0.12
Radiothérapie	9 (5.4)	5 (6.0)	1
Méthotrexate	7 (4.2)	4 (4.8)	1
Rituximab en entretien	67 (40.4)	28 (33.7)	0.38
Autres	15 (9)	6 (7.2)	0.81

III Description de la population incluse

Les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la population sont présentées dans le **Tableau III**.

Tableau III : Caractéristiques de la population

	Population totale (n = 166 patients)
Age (ans), médiane [Q1 - Q3]	62[52.25-69]
Hommes n (%)	78 (47.0)
Performance Status n(%)	
0-1	154 (92.8)
2 à 4	12 (7.2)
Comorbidité au diagnostic n(%)	110 (66.3)
HTA	63 (37.9)
Tabac	26 (15.7)
Néoplasie	22 (13.2)
Obésité	16 (9.6)
Thrombose vasculaire (artérielle ou veineuse)	13 (7.8)
Diabète	12 (7.2)
Fibrillation auriculaire	8 (4.8)
Maladie inflammatoire	5 (3.0)
Thrombophilie	1 (0.6)
Maladie auto-immune	0 (0)
Autres	33 (19.9)
Stade Ann Arbor n(%)	
I	19 (11.4)
II	19 (11.4)
III	38 (22.9)
IV	90 (54.2)
Grade histologique n(%)	
I-II	128 (77.1)
III	19 (11.4)
Manquant	19 (11.4)
Score FLIPI n(%)	
0-1	60 (36.1)
2	56 (33.7)
3-5	47(28.3)
Manquant	3 (1.8)
Bulky n(%)	38 (22.9)
Abdominal	35(21.1)
Thoracique	3 (1.8)
Localisation viscérale n(%)	90 (54.2)
LDH élevée > 360 U/L n(%)	43 (25.9)
β2microglobuline élevée >2.50 mg/L n(%)	57 (34.3)
Albumine basse <35g/L n/155(%)	17 (10.2)
Traitement de 1ère ligne n(%)	140 (84.3)
Réponse au traitement de 1ère ligne n(%)	
Pas de traitement	26 (15.7)
Echec	11 (6.6)
Rémission partielle	67 (40.4)
Rémission complète	62 (37.3)
Rechute(s) n(%)	42 (25.3)
1	24 (14.5)
2	8 (4.8)
3	8 (4.8)
4	1 (0.6)
5	1 (0.6)
Transformation en haut grade n(%)	34 (20.5)
Décès (toutes causes) n(%)	28 (16.9)

Caractéristiques épidémiologiques de la population

L'âge médian était de 62 ans [52.25-69] avec 53% de femmes. La grande majorité des patients était en bon état général au diagnostic avec un Performance Status à 0 ou 1 (92.8%). Aucun patient ne présentait de maladie auto-immune.

Caractéristiques du lymphome folliculaire dans la population et marqueurs pronostiques

Le stade Ann Arbor était évalué à I chez 11.4 % des patients, à II chez 11.4% des patients, à III chez 22.9% des patients et à IV chez 54.2% des patients. Il existait donc une localisation viscérale dans 54.2% des cas avec une prédominance d'atteinte de la moelle osseuse (42.2%) (**Figure 3**). Une atteinte de type Bulky était présente chez 22.9% des patients. Le grade histologique était prédictif d'une évolution agressive (grade III) chez 11.4% des patients.

Concernant le score FLIPI : 36.1% des patients présentaient un risque de mortalité faible au diagnostic (score 0-1), 33.7% un risque intermédiaire (score 2) et 28.3% un risque élevé (score 3 à 5). Le taux de LDH était augmenté chez 25.9% des patients, la β 2-microglobuline augmentée chez 34.3% des patients et l'albumine basse chez 10.2% des patients.

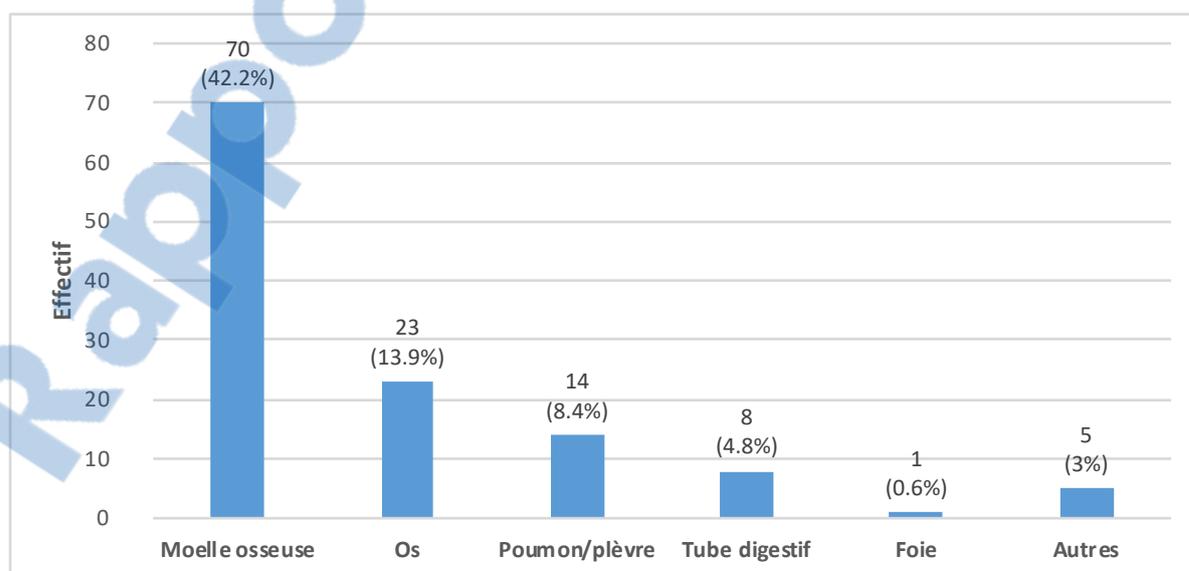


Figure 3 : Distribution des localisations viscérales

Caractéristiques thérapeutiques et de réponse au traitement

Une première ligne de traitement était réalisée chez 84.3% des patients permettant une réponse complète dans 37.3% des cas et une réponse partielle dans 40.4% des cas.

Les différents traitements utilisés sont présentés sur la **Figure 4**. Un traitement par Rituximab en induction était réalisé chez une grande majorité des patients (77.1%). Trois patients (1.8%) ont été traités par Rituximab seul en induction, sans chimiothérapie associée. À l'inverse, 4 patients (2.4%) ont reçu une chimiothérapie seule, sans Rituximab pendant l'induction. Soixante-sept patients (40.4%) ont bénéficié d'un traitement d'entretien par Rituximab. En première ligne de traitement, les chimiothérapies principalement utilisées étaient les poly-chimiothérapies avec anthracycline associant Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone (CHOP), ou avec des doses réduites d'anthracycline : miniCHOP, ou sans anthracycline : Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone (CVP). Sept patients ont été traités par Méthotrexate du fait d'une atteinte osseuse.

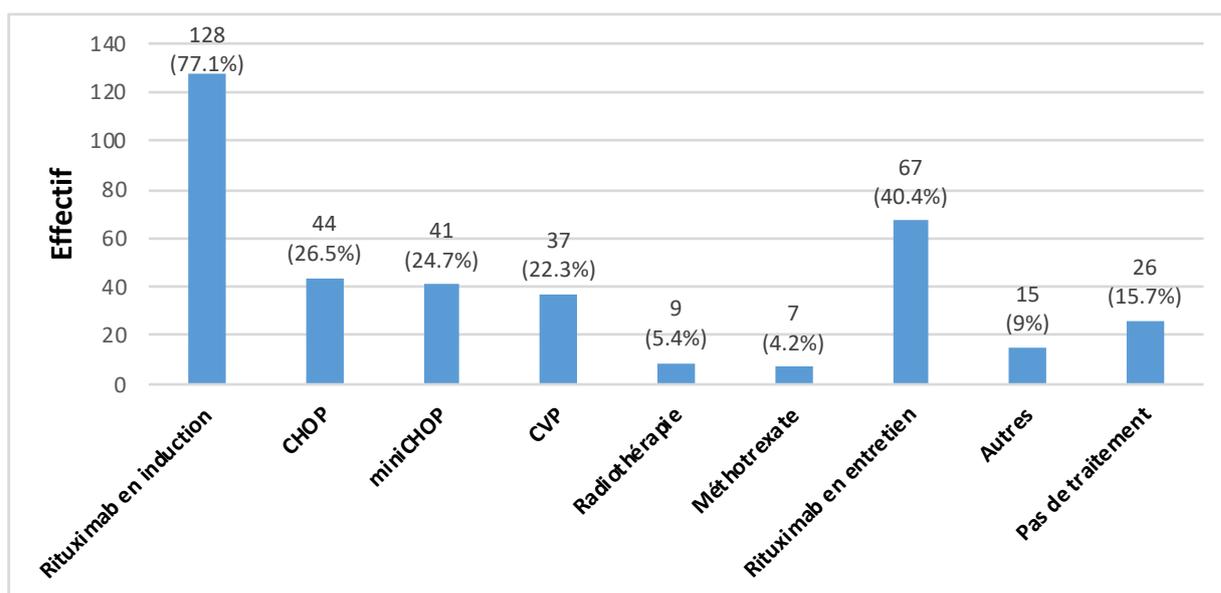


Figure 4 : Thérapeutiques utilisées en première ligne de traitement du lymphome

Quarante-deux patients (25.3%) ont rechuté après une première ligne de traitement : 14.5% ont présenté une rechute, 4.8% deux rechutes, 4.8% trois rechutes, 0.6% quatre rechutes et 0.6% cinq rechutes. La première rechute survenait à un délai médian de 624 jours soit 1.7 an après le diagnostic du lymphome.

Onze patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par autogreffe (10 patients) ou allogreffe (3 patients), 2 patients ayant eu une autogreffe puis une allogreffe. Neuf patients ont été autogreffés après une

première rechute et un patient, transformé au diagnostic, d'emblée après le traitement de première ligne. Concernant les patients allogreffés : 2 patients ont bénéficié d'une allogreffe après échec d'une autogreffe et 1 patient a été allogreffé sans autogreffe préalable du fait d'un échec du recueil des cellules souches périphériques autologues.

Une transformation en lymphome de haut grade de malignité survenait chez 20.5% des patients dont 70.6% présente au diagnostic du lymphome. L'analyse anatomopathologique montrait alors, au diagnostic, la présence de lymphome folliculaire et de lymphome de haut grade. Du fait de cette forte prévalence de transformation au diagnostic, la médiane de survenue d'une transformation était de 0 jour. Pour les 10 patients non transformés au diagnostic, la médiane de survenue d'une transformation en haut grade était de 1078 jours soit 2.9 ans.

Le taux de mortalité était de 16.9% et le décès survenait dans un délai médian de 1263 jours soit 3.5 ans.

Dix patients (6%) étaient perdus de vue à la date de point (déménagement à l'étranger, perte de contact auprès du médecin traitant).

IV Prévalence des anticorps anti-phospholipides dans notre population

Dans notre série, un aPL à un seuil supérieur à 20.0 U/ml était présent chez 16 patients **soit 9.6% des patients**. Des anticorps anti-cardiolipine étaient retrouvés dans 9% des cas avec 5.4% d'IgG et 4.8% d'IgM dans la population, des anticorps anti-β2GP1 étaient retrouvés dans 3% des cas (1.2% d'IgG et 1.8% d'IgM). Quatre patients avaient à la fois des anticorps anti-cardiolipine et des anticorps anti-β2GP1 (**Figure 5**).

La répartition des différents seuils de positivité des aPL est rapportée sur la **Figure 6**.

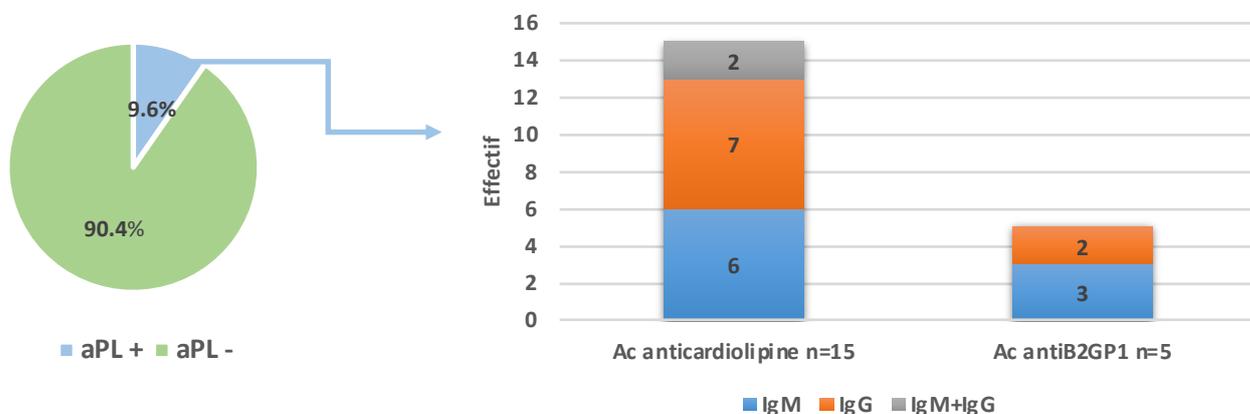


Figure 5 : Prévalence des aPL dans la population

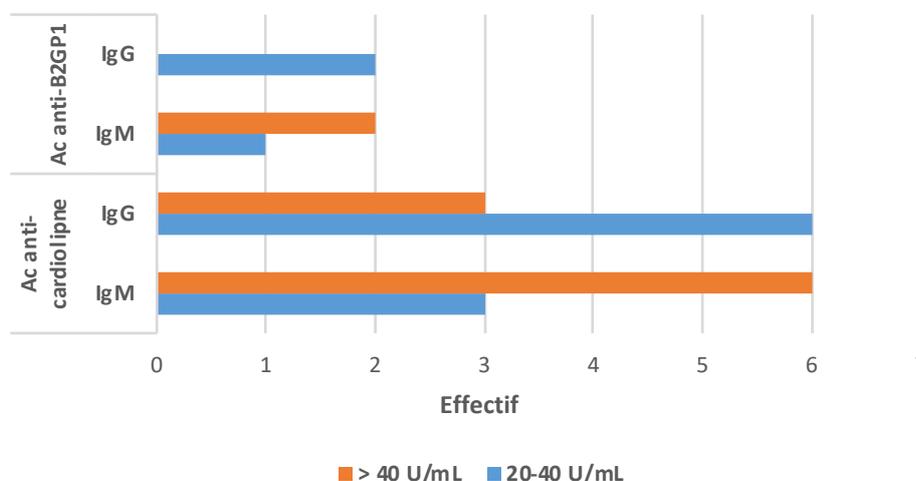


Figure 6 : Répartition des différents seuils de positivité des aPL

V Corrélation entre positivité des aPL et les paramètres clinico-biologiques des patients

Les données de comparaison des groupes avec et sans anticorps anti-phospholipides sont présentées dans le **Tableau IV**.

Les groupes étaient comparables. Il n'y avait pas de corrélation significative entre positivité des aPL et l'âge, le sexe, le performance status, le stade ou le grade, le score FLIPI, le taux de LDH, de β 2-microglobuline ou d'albumine, le type de traitement de première ligne et la réponse au traitement.

Tableau IV : Comparaison des groupes avec ou sans anticorps anti-phospholipides

	aPL + (n=16)	aPL - (n=150)	p
Âge (ans), médiane [Q1 - Q3]	64 [57.25-71.5]	60 [52.25-69]	0.28
Hommes n (%)	6 (37.5)	72 (48)	0.59
Performance Status n (%)			
0-1	15 (93.7)	139 (92.7)	0.99
2 à 4	1 (6.2)	11 (7.3)	
Comorbidité au diagnostic n (%)	12 (75)	98 (65.3)	0.61
HTA	6 (37.5)	57 (38)	1
Tabac	2 (12.5)	24 (16)	1
Néoplasie	4 (25)	18 (12)	0.23
Obésité	2 (12.5)	14 (9.3)	0.65
Thrombose vasculaire (artérielle ou veineuse)	1 (6.2)	12 (8)	1
Diabète	1 (6.2)	11 (7.3)	1
Fibrillation auriculaire	0 (0)	8 (5.3)	1
Maladie inflammatoire	0 (0)	5 (3.3)	1
Thrombophilie	0 (0)	1 (0.6)	1
Maladie auto-immune	0 (0)	0 (0)	1
Autres	4 (25)	29 (19.3)	0.53
Stade Ann Arbor n (%)			
I	4 (25)	15 (10)	0.09
II	0 (0)	19 (12.7)	0.22
III	4 (25)	35 (23.3)	1
IV	8 (50)	81 (54)	0.97
Grade histologique n/147 (%)			
I-II	13 (81.3)	115 (76.7)	1
III	1 (6.2)	18 (12)	0.70
Manquant	2 (12.5)	17 (11.3)	1
Score FLIPI n/163 (%)			
0-1	6 (37.5)	54 (36)	0.78
2	4 (25)	52 (34.7)	0.62
3-5	6 (37.5)	41 (27.3)	1
Manquant	0 (0)	3 (2)	1
Bulky n (%)	3 (18.7)	35 (23.3)	1
Localisation viscérale n (%)	8 (50)	82 (54.7)	0.90
Moelle osseuse	8 (50)	62 (41.3)	0.69
Os	1 (6.2)	22 (14.7)	0.70
Poumon/plèvre	1 (6.2)	13 (8.7)	0.70
Tube digestif	0 (0)	8 (5.3)	1
Foie	0 (0)	1 (0.6)	1
Autres	0 (0)	5 (3.3)	1
LDH élevée > 360 U/L n (%)	6 (37.5)	37 (24.7)	0.37
β2microglobuline élevée >2.50 mg/L n (%)	7 (43.7)	50 (33.3)	0.42
Albumine basse <35g/L n (%)	1 (6.2)	17 (11.3)	1
AAN positif n/151 (%)	13 (81.2)	96 (64)	0.17
Traitement de 1ère ligne n (%)	13 (81.2)	127 (84.7)	0.94
Pas de traitement	3 (18.7)	23 (15.3)	0.72
Rituximab en induction	10 (62.5)	118 (78.7)	0.21
CHOP	1 (6.2)	43 (28.7)	0.07
miniCHOP	7 (43.7)	34 (22.7)	0.07
CVP	1 (6.2)	36 (24)	0.12
radiothérapie	2 (12.5)	7 (4.7)	0.21
Méthotrexate	1 (6.2)	6 (4)	0.51
Rituximab en entretien	2 (12.5)	65 (43.3)	0.02
Autres	2 (12.5)	13 (8.7)	0.64
Réponse au traitement de 1ère ligne n (%)			
Echec	0 (0)	11 (7.3)	0.60
Rémission partielle	7 (43.7)	60 (40)	0.98
Rémission complète	6 (37.5)	56 (37.3)	1
Perdus de vue n (%)	0 (0)	10 (6)	0.60

VI Corrélation entre positivité des aPL et pronostic du lymphome folliculaire

Les principaux résultats sont présentés dans le **Tableau V**.

Tableau V : Comparaison du pronostic selon la présence d'aPL

	Population totale (n=166)	aPL + (n=16)	aPL - (n=150)	p	OR [IC95%]
Rechute(s) n (%)	42 (25.3)	8 (50)	34 (22.7)	0.03	3.38 [1.02-11.20]
Transformation en haut grade n(%)	34 (20.5)	2 (12.5)	32 (21.3)	0.53	0.53 [0.06-2.50]
Décès n(%)	28 (16.9)	4 (25)	24 (16)	0.48	1.74 [0.38-6.41]

VI.1 Mortalité

La mortalité globale des lymphomes folliculaires dans notre travail était de 16.9%. La mortalité était de 25% dans le groupe avec aPL et de 16% dans le groupe sans aPL, sans différence statistiquement significative mise en évidence ($p=0.48$). Les courbes de survie globale des patients avec et sans aPL sont représentées sur la **Figure 7**. Le test du log-rank ne mettait pas en évidence de différence entre les deux courbes (HR 1.38 [0.44-4.79.20], $p=0.54$).

Les causes de décès étaient variées : néoplasie solide évolutive chez 7 patients, leucémie aigue lymphoblastique chez 1 patient, infarctus du myocarde chez 1 patient, absence de cause clairement rapportée chez 7 patients. Le décès pouvait être rapporté au lymphome de façon directe ou indirecte chez 12 patients : évolution du lymphome, complications infectieuses liées aux thérapeutiques, complications hémorragiques en rapport avec une thrombopénie, complication hépatique d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH).

Les patients décédés avaient fait significativement plus de rechutes que les patients non décédés, respectivement 50% contre 21.1% ($p=0.004$) et plus de transformation en lymphome de haut grade, respectivement 46.4% contre 15.6% ($p=0.0008$).

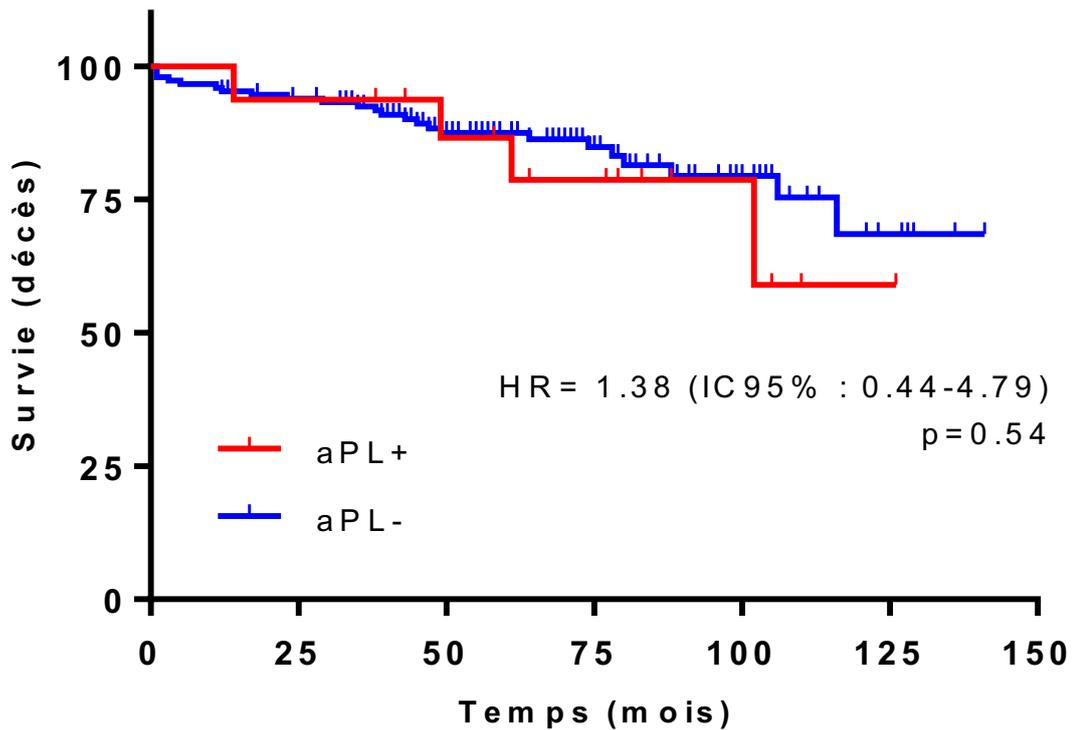


Figure 7 : Survie globale des patients ayant un lymphome folliculaire en fonction de la présence ou non d'aPL au diagnostic

VI.2 Transformation en lymphome de haut grade

Une transformation en lymphome de haut grade survenait chez 34 patients (20.5%). Une confirmation anatomopathologique de la transformation était disponible chez 88.2% d'entre eux (transformation certaine). L'hypothèse d'une transformation était supposée dans 11.8% des cas (transformation probable), devant un tableau clinique évocateur, l'intensité de la SUV (Standardized Uptake Value) à la TEP (Tomographie par émission de positons) et l'absence de preuve anatomopathologique disponible.

Parmi les patients ayant des aPL, 12.5% des patients présentaient une transformation en haut grade, au diagnostic ou au cours de l'évolution du lymphome folliculaire. Dans le groupe sans aPL, une transformation concernait 21,3% des patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0.53).

VI.3 Rechutes

Au moins une rechute survenait chez 25.3% des patients. En analyse univariée, il y avait significativement plus de rechutes dans le groupe avec aPL (50%) que dans le groupe sans aPL (22.7%) (**OR 3.38 [1.02-11.20], p=0.03**). La distribution du nombre de rechutes (avec une nombre minimal de 1 rechute et maximale de 5 rechutes) ne différait pas entre les 2 groupes (p=0.92).

Les courbes de survie sans rechute avec et sans aPL sont représentées sur la **Figure 8**. Le taux de survie sans rechute était significativement plus faible dans le groupe avec aPL que dans le groupe sans aPL (**HR 2.12 [1.01-7.57], p=0.049**).

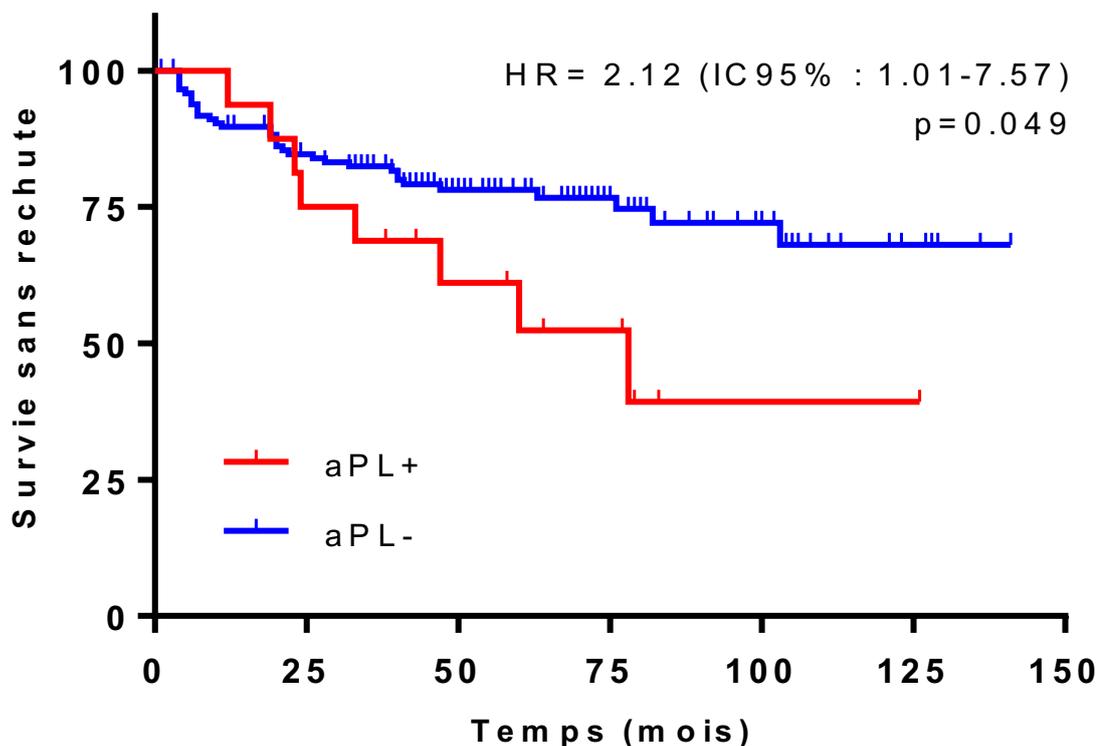


Figure 8 : Survie sans rechute des patients ayant un lymphome folliculaire en fonction de la présence ou non d'aPL au diagnostic

VII Évaluation de la survenue de thromboses

Quatorze patients (8.4%) ont présenté une complication thrombotique artérielle ou veineuse : 11 événements s'intégrant dans une maladie thromboembolique veineuse (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) et 4 événements artériels (accidents vasculaires cérébraux ischémiques, syndrome coronarien aigu et ischémie aiguë de membre). Un patient a présenté simultanément un accident vasculaire cérébral ischémique et une embolie pulmonaire bilatérale.

Deux patients (12.5%) avaient présenté un événement thrombotique dans le groupe avec aPL, 12 (8%) dans le groupe sans aPL. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p=0.63$). La présence d'une thrombose était significativement associée à la survenue d'un décès ($p=0.02$).

VIII Corrélation entre positivité des AAN et les paramètres clinico-biologiques des patients

Le dosage des anticorps anti-nucléaires a été réalisé au diagnostic chez 151 patients (91%). Les AAN étaient détectés en immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Nous avons considéré la positivité pour les AAN en cas de présence d'AAN, quel que soit le titre (titre minimum à 1/100). Cent-neuf patients (72.2%) avaient des AAN au diagnostic. Parmi ces patients, 32.1% (35/109) avaient une fluorescence homogène et 68.9% (74/109) une fluorescence mouchetée. Un seul patient avait une spécificité retrouvée : anticorps anti-ADN natif à un titre 1/640.

Les titres des AAN sont indiqués dans la **Figure 7**.

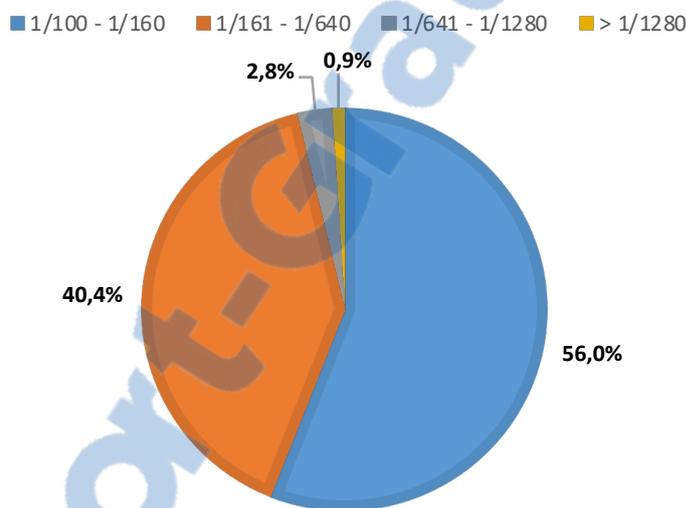


Figure 9 : Titre des AAN

Les caractéristiques clinico-biologiques en fonction de la présence des AAN sont présentés dans le **tableau VI**. En analyse univariée, les patients avec des AAN positifs avaient significativement plus souvent une ou des comorbidités au diagnostic ($p=0.04$), plus de forme Bulky ($p=0.02$) et avaient nécessité plus souvent un traitement de première ligne ($p=0.04$).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue d'un décès, de rechute ou de transformation en haut grade.

Tableau VI : Comparaison des caractéristiques des patients avec ou sans AAN

	AAN + (n= 109)	AAN - (n=42)	p
Âge (ans), médiane [Q1 - Q3]	63 [52.25-69]	57 [50-66,75]	0.26
Hommes n (%)	50 (45.9)	21 (50)	0.78
Performance Status n(%)			
0-1	104 (95.4)	38 (90.5)	0.44
2 à 4	5 (4.6)	4 (9.5)	
Comorbidité au diagnostic n (%)	80 (73.4)	23 (54.8)	0.04
HTA	48 (44.0)	13 (30.9)	0.20
Tabac	14 (10.8)	8 (19.0)	0.48
Néoplasie	16 (14.7)	5 (11.9)	0.86
Obésité	13 (11.9)	2 (4.8)	0.28
Thrombose vasculaire (artérielle ou veineuse)	11(10.1)	2 (4.8)	0.52
Diabète	6 (5.5)	6 (14.3)	0.09
Fibrillation auriculaire	6 (5.5)	2 (4.8)	1
Maladie inflammatoire	1 (0.9)	2 (4.8)	0.19
Thrombophilie	1 (0.9)	0 (0)	1
Maladie auto-immune	0 (0)	0 (0)	1
Autres	25 (22.9)	6 (14.3)	0.34
Stade Ann Arbor n(%)			
I	14 (10.8)	2 (4.8)	0.24
II	13 (11.9)	3 (7.1)	0.56
III	26 (23.8)	10 (20.8)	1
IV	56 (51.2)	27 (64.3)	0.21
Grade histologique n(%)			
I-II	88 (80.7)	31 (73.8)	0.48
III	12 (11.0)	4 (9.5)	1
Manquant	9 (8.3)	7 (16.7)	0.15
Score FLIPI n/163 (%)			
0-1	37 (33.9)	17 (40.5)	0.57
2	40 (36.7)	11 (26.2)	0.30
3-5	32 (29.4)	11 (26.2)	0.85
Manquant	0	3 (7.1)	0.02
Bulky n(%)	32 (29.4)	4 (9.5)	0.02
Localisation viscérale n (%)	56 (51.2)	27 (64.3)	0.18
Moelle osseuse	42 (38.5)	23 (54.8)	0.10
Os	10 (9.2)	3 (7.1)	1
Poumon/plèvre	14 (10.8)	5 (11.9)	1
Tube digestif	12 (11.0)	2 (4.8)	0.35
Foie	5 (4.6)	2 (4.8)	1
Autres	4 (3.7)	1 (0.9)	1
LDH élevée > 360 U/L n(%)	27 (20.9)	10 (20.8)	1
β2microglobuline élevée >2.50 mg/L n(%)	41 (37.6)	12 (28.6)	0.39
Traitement de 1ère ligne n (%)	97 (89.0)	31 (73.8)	0.04
Pas de traitement	12 (11.0)	11 (26.2)	0.04
Rituximab en induction	89 (81.6)	27 (64.3)	0.04
CHOP	30 (27.5)	11 (26.2)	1
miniCHOP	30 (27.5)	6 (14.3)	0.13
CVP	26 (23.8)	8 (19.0)	0.68
radiothérapie	5 (4.6)	3 (7.1)	0.69
Méthotrexate	4 (3.7)	2 (4.8)	0.67
Rituximab en entretien	50 (45.9)	16 (14.7)	0.50
Autres	7 (6.4)	6 (14.3)	0.22
Réponse au traitement de 1ère ligne n (%)			
Pas de traitement	12 (11.0)	11 (26.2)	0.04
Echec	9 (8.3)	1 (2.3)	0.28
Rémission partielle	43 (39.4)	18 (42.9)	0.84
Rémission complète	45 (42.3)	12 (28.6)	0.21
Décès n (%)	19 (17.4)	5 (11.9)	0.56
Transformation en haut grade n (%)	22 (20.2)	7 (16.7)	0.79
Rechute n (%)	30 (27.5)	7 (16.7)	0.24

DISCUSSION

Dans notre étude mono-centrique, nous avons étudié une population de 166 patients adultes ayant un lymphome folliculaire avec une prévalence de 9.6% d'anticorps anti-phospholipides (IgM et IgG aCL et anti- β 2GP1) au diagnostic.

I Comparaison des caractéristiques des patients avec la littérature

En 2017, Alonso-Alvarez *et al* rapportait une cohorte de lymphome folliculaire de 1734 patients (8). Les caractéristiques des patients sont concordantes avec celle de notre population avec un âge médian de 59 ans et une légère prédominance féminine. Comme dans notre population, un stade IV selon Ann Arbor était le plus souvent représenté (56.5% des cas). En effet, du fait du caractère indolent du lymphome, la maladie est le plus souvent disséminée au moment du diagnostic. Le score FLIPI retrouvait une proportion équivalente de risque faible, intermédiaire et élevé. Dans la cohorte d'Alvarez, 70% des patients recevaient du RITUXIMAB en première ligne de traitement, 77% dans notre série. Une proportion plus élevée de réponse complète après une première ligne de traitement était retrouvée (74.2%), et était de seulement 37.3% dans notre cohorte.

II Association lymphome et auto-immunité et mécanismes physiopathologiques

L'association bidirectionnelle maladies auto-immunes/lymphome est aujourd'hui bien démontrée. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont à l'origine de manifestations dysimmunitaires dont le spectre clinique et biologique est extrêmement large. En effet 7,6 à 10 % des lymphomes sont associés à une maladie auto-immune (27). Certaines maladies auto-immunes, notamment le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique, peuvent se compliquer de lymphome (28,29). Dans notre population, aucun patient n'avait cependant de pathologie auto-immune rapportée.

Dans les lymphomes de phénotype B, les manifestations dysimmunitaires sont plus fréquemment observées dans les lymphomes indolents (tel que le lymphome folliculaire) que dans les lymphomes agressifs. La prévalence de certains auto-anticorps tels que les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-phospholipides est ainsi plus élevée chez les patients atteints de LNH mais leur présence est le plus souvent asymptomatique (30).

La production d'auto-anticorps est en rapport avec l'immunologie du lymphome. La physiopathologie fait intervenir plusieurs mécanismes. Les différentes étapes de l'oncogenèse peuvent donner naissance à un clone auto-réactif. Des auto-anticorps sont alors produits par les cellules tumorales issues du répertoire B auto-réactif (lymphocytes B CD5+) et sont dirigés contre un ou plusieurs auto-antigènes. Par ailleurs, une stimulation lymphocytaire chronique, par un auto-antigène ou un antigène exogène, déterminante dans le développement de certains lymphomes non hodgkiniens (LNH), joue certainement un rôle important dans la survenue de manifestations dysimmunes, par mimétisme antigénique. Enfin, c'est parfois un déficit immunitaire préexistant qui va favoriser à la fois l'émergence d'une pathologie auto-immune et d'un syndrome lympho-prolifératif. C'est le cas au cours du syndrome lympho-prolifératif auto-immun (ALPS) caractérisé par un déficit de l'apoptose de la voie Fas/Fas-ligand des lymphocytes, responsable de leur survie anormale et d'une prolifération clonale (30–32). Chez l'homme, environ 10 à 15 % des malades porteurs d'un ALPS développent un lymphome non hodgkinien 6 à 48 ans après le début des manifestations cliniques (33). Dans cette même perspective, il convient de rappeler qu'une proportion non négligeable (15 à 20%) de malades atteints de lymphomes sporadiques, non associés à un ALPS, présente des mutations clonales somatiques de Fas dans les cellules lymphomateuses.

Ainsi, c'est un ensemble de mécanismes moléculaires, génétiques et environnementaux qui convergent au niveau des cellules lymphocytaires, notamment les lymphocytes B, et concourent à la fois à la survenue du processus auto-immun et du processus lympho-prolifératif (30–32).

Les traitements spécifiques des LNH, par le mécanisme de lyse cellulaire responsable d'une exposition des auto-antigènes, peuvent également induire un processus auto-immun (34). De ce fait, nous avons fait le choix d'étudier la fréquence des aPL au diagnostic du lymphome, avant tout traitement.

III Comparaison de la prévalence des aPL avec la littérature

La prévalence des aPL dans notre série de lymphome folliculaire, 9.6%, est plus faible que celle retrouvée dans la littérature pour les LNH en général (environ 40%) (15–17). Dans notre étude, tous les aPL dits « conventionnels » n'ont pas pu être dosés. En effet, la présence d'un anticoagulant circulant lupique n'a pas été recherchée car ce dosage se réalise sur du plasma, et seul du sérum était disponible. Par ailleurs la plupart des études avaient également dosé les aCL IgA et anti- β 2GP1 IgA avec, dans l'étude de Bairey *et al.*, une prévalence élevée d'IgA (8.1% aCL IgA et 26.4% anti- β 2GP1 IgA), ce qui peut expliquer la différence avec notre population. Dans cette étude, la présence d'un ACC était retrouvée dans 4.5% des cas.

Dans sa cohorte de LNH, Bairey *et al.* retrouvait pour les aCL : 1.2% d'IgG, 6.1% d'IgM et pour les anti- β 2GP1 : 1.4% d'IgG, 19.4% d'IgM. Ces résultats étaient globalement comparables avec ceux de notre étude concernant les aCL (5.4% d'IgG et 4.8% d'IgM). La fréquence des anti- β 2GP1 était plus faible dans notre étude (1.2% d'IgG et 1.8% d'IgM).

Pour l'étude des corrélations, nous avons fait le choix de regrouper les aCL et les anti- β 2GP1 et de ne pas les étudier séparément du fait des faibles effectifs.

IV Évaluation de la présence des aPL sur la rechute, la transformation en haut grade et la mortalité.

La signification pronostique de la présence d'auto-anticorps dans le lymphome reste incertaine. Certaines études suggèrent une association avec un pronostic moins favorable (17,35,36).

Sur un suivi médian de 5.3 ans, dans notre population de lymphome folliculaire, 25.3% des patients ont rechuté, 20.5% des lymphomes se sont transformés en haut grade et 16.9% patients sont décédés. Les patients avec des aPL avaient significativement fait plus de rechutes (OR 3.38 [1.02-11.20], $p=0.03$) avec un taux de survie sans rechute significativement plus faible (HR 2.12 [1.01-7.57], $p=0.049$). En revanche, les analyses statistiques sur notre population n'ont pas permis d'identifier une corrélation entre présence des anti-phospholipides dans le lymphome folliculaire et survenue d'une transformation en haut grade d'une part et présence des anti-phospholipides et augmentation de la mortalité d'autre part. Ces données doivent être interprétées sous réserve du nombre limité de patients avec des anti-phospholipides. Il n'y avait pas de différence retrouvée statistiquement concernant les facteurs pronostiques (PS, FLIPI, Bulky, stade Ann Arbor, grade histologique, élévation de la LDH et de la β 2-microglobuline) entre les groupes avec et sans anti-phospholipides.

V Évaluation de la présence des aPL et la survenue de thrombose

Chez les patients présentant une néoplasie, la présence d'aPL peut augmenter le risque thromboembolique ; bien que certaines études dans le lymphome soient contradictoires à cet égard (37–39). Dans notre étude, il n'y avait pas plus d'évènements thrombotiques artériels ou veineux en cas de positivité des aPL. Une complication thrombotique concernait 14 des patients dont seulement 2 patients avec anti-phospholipide. En cas de thrombose chez un patient ayant un anticorps anti-phospholipide, nous ne pouvions pas définir cet évènement comme s'intégrant dans un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), du fait de l'absence de contrôle à 12 semaines de la persistance des aPL. Les patients ayant un lymphome ont de nombreux facteurs

de risque de maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle : inflammation chronique, mécanisme de compression veineuse lié au syndrome tumoral, présence d'une voie veineuse centrale.

VI Intérêt de dosages répétés des aPL

Un nouveau dosage des anticorps anti-phospholipides en cas de positivité aurait été intéressant au cours du suivi, notamment au moment de la survenue de thrombose, mais également après traitement afin d'évaluer leur persistance ou leur disparition en fonction de la réponse thérapeutique. Leur disparition serait théoriquement attendue en cas de bonne réponse du lymphome au traitement, comme pourrait le laisser penser la physiopathologie et comme cela a déjà été démontré dans certaines publications (17,23,40). Ainsi, dans la cohorte de Bairey *et al.*, parmi 15 patients ayant un LNH avec positivité des aPL au diagnostic : les aPL ont disparu chez 8 d'entre eux après rémission complète, ont persisté chez 1 patient malgré une rémission complète ainsi que chez 3 patients non traités et chez 3 patients ayant rechuté (17).

Le dosage du facteur tissulaire aurait également été intéressant, puisque certaines publications suggèrent le rôle des anti-phospholipides dans la progression tumorale via l'augmentation du facteur tissulaire (24,26).

VII Présence des AAN : comparaison avec la littérature et association avec les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution du lymphome

Les AAN sont des auto-anticorps qui sont dirigés contre des protéines intra-nucléaires des cellules de l'organisme. Leur présence dans le sérum peut être un marqueur de maladie auto-immune. Mais à l'image des aPL, ils sont retrouvés dans de nombreuses autres situations : infection chronique, prise de certains médicaments, pathologie néoplasique et parfois chez les individus sains (41). Dans une étude récente de 2016, la fréquence des AAN chez les sujets sains était estimée à 7% (42). Ce taux augmente avec l'âge, jusqu'à plus de 20% après 70 ans (43).

Parmi les 151 patients ayant eu un dosage des AAN au diagnostic du lymphome, 72.2% avaient des AAN positifs (titre minimum de 1/100) et 31.9% avaient des AAN avec un titre supérieur à 1/160. Guyomard *et al.*, en 2003 mettait en évidence une prévalence d'AAN (titre \geq 1/160) à 19% dans une cohorte de 347 patients ayant un LNH avant traitement versus 5.6% dans un groupe de 213 patients contrôles ($p < 0.0001$). La prévalence était la plus élevée dans le lymphome folliculaire, 25.9% (44). Dans une étude plus récente de 2015, Zou *et al.* retrouvait une prévalence d'AAN de 31.5% dans le lymphome dont 75% avec un titre faible à 1/100 (45).

La recherche de corrélation entre présence des AAN avec la rechute, la transformation en haut grade et la mortalité est négative dans notre étude.

VIII Limites de l'études

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif. Des biais peuvent exister, en rapport avec des données manquantes, données qui pourraient ne pas être notifiées dans le dossier médical informatisé.

Dix patients (6%) ont été perdus de vue (déménagement, rupture de suivi au CHU d'Angers et perte de contact du patient avec le médecin traitant). La survenue possible d'une rechute, d'une transformation en haut grade et décès chez ces patients n'a donc pas pu être correctement évaluée jusqu'à la date de point de l'étude.

Par ailleurs, la puissance de notre étude est probablement insuffisante. Les faibles effectifs des patients ayant des anticorps anti-phospholipides n'ont probablement pas permis de mettre en évidence certaines corrélations.

Enfin, tous les décès rapportés ne sont pas liés au lymphome et à son évolution mais en rapport avec d'autres pathologies notamment les néoplasies solides. Les causes de décès n'ont pas toujours été mentionnées. De ce fait, la recherche d'une corrélation entre aPL et mortalité dans le lymphome peut-être biaisée.

CONCLUSION

Ce travail met en évidence une association significative entre la présence d'anticorps anti-phospholipides et la survenue de rechute. En revanche dans cette cohorte de lymphome folliculaire, nous n'observons pas de corrélation entre transformation en lymphome de haut grade ou de survenue de décès chez les patients ayant des anticorps anti-phospholipides (IgM et IgG anti-cardiolipine et anti-β2GP1).

La présence d'anti-phospholipides pourrait être un marqueur de rechute dans le lymphome folliculaire. Une étude prospective de plus grande ampleur avec un dosage élargi (incluant le dosage des IgA et la recherche d'ACC) et répété des aPL pourrait être intéressante pour confirmer nos résultats.

Bibliographie

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*.1997;89:3909-18.
2. Benešová K, Trněný M. [Follicular Lymphoma]. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti*. 2015;28 Suppl 3:3S73-9.
3. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2010;49:3-12.
4. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*.2011;377:42-51.
5. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.2008;26:4579-86.
6. Mendez M, Torrente M, Provencio M. Follicular lymphomas and their transformation: Past and current research. *Expert Rev Hematol*.10:515-24.
7. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.2007;25:2426-33.
8. Alonso-Álvarez S, Magnano L, Alcoceba M, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodríguez G, et al. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group. *Br J Haematol*. 2017;178:699-708.
9. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*.2004;104:1258-65.
10. Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus*.1996;5:354-63.
11. Sanmarco M. Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-Anal Biol Spéc*.2011;26:47-54.
12. Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesini G. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*.2011;10:609-16.
13. Joste V, Dragon-Durey M-A, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Médecine Interne*.2018;39:34-41.
14. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*.2000;15:145-51.
15. Uskudar Teke H, Gulbas Z, Bal C. Serum levels of cytokines and prevalence of autoantibodies in lymphoma patients and their prognostic value. *J BUON Off J Balk Union Oncol*.2014;19:191-7.
16. Zhou Y, Ying Z, Li R, Zhu J, Li Z. [Clinical and immunological relevance of antiphospholipid antibodies in patients with lymphoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.2011;91:2607-10.
17. Bairey O, Blickstein D, Monselise Y, Lahav J, Stark P, Prokocimer M, et al. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*.2006;76:384-91.
18. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev*.2010;9:200-2.
19. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol*.2007;32:184-7.
20. Mahaum N, Prete PE. Antiphospholipid antibodies in malignancy: are these pathogenic or epiphenomena? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*.2011;17:429-31.
21. Endler G, Marsik C, Jilma B, Schickbauer T, Vormittag R, Wagner O, et al. Anti-cardiolipin antibodies and overall survival in a

large cohort: preliminary report. *Clin Chem*.2006;52:1040-4.

22. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc*. 2004;5:341-6.
23. Sciarra A, Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Olivieri M, et al. [Antiphospholipid antibodies: their prevalence, clinical significance and correlation with cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma]. *Recenti Prog Med*.1995;86:57-62.
24. Wu Y-Y, Nguyen A V, Wu X-X, Loh M, Vu M, Zou Y, et al. Antiphospholipid antibodies promote tissue factor-dependent angiogenic switch and tumor progression. *Am J Pathol*.2014;184:3359-75.
25. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.2009;27:4834-8.
26. Rikarni null, Dharma R, Tambunan KL, Isbagyo H, Dewi BE, Acang N, et al. Prothrombotic Effect of Anti-beta-2 Glycoprotein-1 Antibodies on the Expression of Tissue Factor, Thrombomodulin, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Endothelial Cells. *Acta Medica Indones*.2015;47:31-7.
27. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases--a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*.2002;22:233-7.
28. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*.2006;98:51-60.
29. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*.2005;165:2337-44.
30. Masson E. Manifestations dysimmunitaires associées aux lymphomes. *EM-Consulte*.2018
31. Pasquet F, Pavic M, Ninet J, Hot A. Maladies auto-immunes et cancers. Deuxième partie : maladies auto-immunes au cours des cancers et de leur traitement. *Rev Médecine Interne*.2014;35:656-63.
32. Tronc F. Physiopathologie des maladies auto-immunes en hématologie. *Hématologie* 2005 ;11:181-8
33. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2001;98:194-200.
34. Tiplady CW, Hamilton PJ, Galloway MJ. Acquired haemophilia complicating the remission of a patient with high grade non-Hodgkin's lymphoma treated by fludarabine. *Clin Lab Haematol*.2000;22:163-5.
35. Timurağaoğlu A, Duman A, Ongüt G, Saka O, Karadoğan I. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*.2000;40:119-22.
36. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*.2000;11:1571-7.
37. Genvresse I, Lüftner D, Späth-Schwalbe E, Buttgerit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*.2002;68:84-90.
38. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosensvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*.1995;72:447-51.
39. Miesbach W, Scharrer I, Asherson RA. High titres of IgM-antiphospholipid antibodies are unrelated to pathogenicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Rheumatol*.2007;26:95-7.
40. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Haemost*.1993;70:568-72.
41. Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab Med*.2018;49:e62-73.
42. Slight-Webb S, Lu R, Ritterhouse LL, Munroe ME, Maecker HT, Fathman CG, et al. Autoantibody-Positive Healthy Individuals Display Unique Immune Profiles That May Regulate Autoimmunity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68:2492-502.
43. Nisihara R, Kubis MM, Rodrigues PCS, Skare T, Mocelin V, Utiyama S. Antinuclear antibodies and rheumatoid factor positivity in

healthy elderly adults: a cross-sectional study in 336 individuals. *J Am Geriatr Soc.*2013;61:2044-6.

44. Guyomard S, Salles G, Coudurier M, Rousset H, Coiffier B, Bienvu J, et al. Prevalence and pattern of antinuclear autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.*2003;123:90-9.

45. Zou HY, Gu X, Yu WZ, Wang Z, Jiao M. Detection of serum antinuclear antibodies in lymphoma patients. *Genet Mol Res GMR.* 2015;14:16546-52.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle hypothétique de l'implication des anticorps anti-phospholipides dans la progression tumorale adapté de Wu <i>et al.</i> (24)	4
Figure 2 : Diagramme de flux	11
Figure 3 : Distribution des localisations viscérales.....	14
Figure 4 : Thérapeutiques utilisées en première ligne de traitement du lymphome.....	15
Figure 5 : Prévalence des aPL dans la population.....	17
Figure 6 : Répartition des différents seuils de positivité des aPL.....	17
Figure 7 : Survie globale des patients ayant un lymphome folliculaire en fonction de la présence ou non d'aPL au diagnostic.....	21
Figure 8 : Survie sans rechute des patients ayant un lymphome folliculaire en fonction de la présence ou non d'aPL au diagnostic.....	22
Figure 9 : Titre des AAN	24

Rapport-Gratuit.Com

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Études évaluant la prévalence des aPL et AAN dans le lymphome	3
Tableau II : Comparaison de la population incluse et non incluse.....	12
Tableau III : Caractéristiques de la population	13
Tableau IV : Comparaison des groupes avec ou sans anticorps anti-phospholipides.....	19
Tableau V : Comparaison du pronostic selon la présence d'aPL	20
Tableau VI : Comparaison des caractéristiques des patients avec ou sans AAN	25

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	6
I Objectifs de l'étude	6
I.1 Objectif principal et critère de jugement principal.....	6
I.2 Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires.....	6
II Population de l'étude	7
II.1 Choix du lymphome folliculaire.....	7
II.2 Sélection des patients.....	7
II.3 Population de l'étude	7
III Origine des données	8
IV Recueil des données	8
V Technique de dosage des anti-phospholipides	9
VI Analyse statistique	9
VII Éthique et confidentialité	9
RÉSULTATS	10
I Population de l'étude	10
II Comparaison des patients inclus et non inclus	12
III Description de la population incluse	12
IV Prévalence des anticorps anti-phospholipides dans notre population	17
V Corrélation entre positivité des aPL et les paramètres clinico-biologiques des patients	18
VI Corrélation entre positivité des aPL et pronostic du lymphome folliculaire	20
VI.1 Mortalité	20
VI.2 Transformation en lymphome de haut grade.....	21
VI.3 Rechutes.....	22
VII Évaluation de la survenue de thromboses	23
VIII Corrélation entre positivité des AAN et les paramètres clinico-biologiques des patients	24
DISCUSSION	26
I Comparaison des caractéristiques des patients avec la littérature	26
II Association lymphome et auto-immunité et mécanismes physiopathologiques	26
III Comparaison de la prévalence des aPL avec la littérature	27
IV Évaluation de la présence des aPL sur la rechute, la transformation en haut grade et la mortalité. 28	
V Évaluation de la présence des aPL et la survenue de thrombose	28
VI Intérêt de dosages répétés des aPL	29
VII Présence des AAN : comparaison avec la littérature et association avec les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution du lymphome	29
VIII Limites de l'études	30
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	31
LISTE DES FIGURES	34
LISTE DES TABLEAUX	35
TABLE DES MATIÈRES	36
ANNEXES	38
Annexe I : Score Performance Status de l'OMS	38
Annexe II : Classification d'Ann Arbor	38
Annexe III : Grades histologiques du lymphome folliculaire	38



Annexe IV : Follicular Lymphoma International Pronostic Index (FLIPI)	39
Annexe V : Critères diagnostiques du syndrome des anti-phospholipides (Critères de Sidney 2006) 40	
Annexe VI : Lettre d'information de non opposition à l'étude, envoyée aux patients vivants	41
Annexe VII : Autorisation du comité d'éthique	42

ANNEXES

Annexe I : Score Performance Status de l'OMS

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
1	Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps
4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence

Annexe II : Classification d'Ann Arbor

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme (la rate correspond à un groupe ganglionnaire)
IV	Atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire

Annexe III : Grades histologiques du lymphome folliculaire

Centrocytes	Centroblastes	Grade histologique	Evolution
+++ / ++	0 à 15/champ	I-II	Indolente
+	>15/champ	IIIa	Agressive
0	>15/champ	IIIb	Agressive

Annexe IV : Follicular Lymphoma International Pronostic Index (FLIPI)

Age > 60 ans	1
Stade III ou IV	1
Hémoglobine < 12g/dl	1
Taux de LDH supérieur à la normale	1
> 4 aires ganglionnaires atteintes	1
0 et 1 => Risque faible (taux de survie 90% à 5 ans et 70% à 10 ans)	
2 => Risque intermédiaire (taux de survie 78% à 5 ans et 50% à 10 ans)	
3 à 5 => Risque élevé (taux de survie 53% à 5 ans et 35% à 10 ans)	

Annexe V : Critères diagnostiques du syndrome des anti-phospholipides (Critères de Sidney 2006)

Au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic de SAPL.

<p>Critères cliniques</p> <p>Thromboses vasculaires</p> <p>Complications obstétricales</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle et/ou veineuse - Au moins une mort foetale inexpliquée au-delà de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée - Au moins une naissance prématurée avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée (due à une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire) - Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée
<p>Critères biologiques (<i>présence sur deux prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle</i>)</p> <p>ACC</p> <p>aCL</p> <p>Anti-β2GP1</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) - Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aCL isotype G et/ou M à des taux moyens à élevés (taux >40 GPL ou >40 MPL ou >99^{ème} percentile, détectés par un test ELISA) - Présence (sérum ou plasma) d'anticorps anti-β2GP1 isotype G et/ou M (taux >99^{ème} percentile), détectés par un test ELISA

Annexe VI : Lettre d'information de non opposition à l'étude, envoyée aux patients vivants



Médecin Coordinateur

Pr HUNAULT-BERGER

Mathilde

Service Maladies du Sang CHU Angers

Tel : 02 41 35 44 72

LETTRE D'INFORMATION PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Impact de la présence des anticorps antiphospholipides sur l'évolution des patients

Ce document est remis au patient et conservé par celui-ci

Madame, Monsieur,

Vous êtes ou avez été suivi dans le service des Maladies du sang pour un lymphome folliculaire.

Nous menons une étude afin d'évaluer si la présence de certains anticorps détectés dans le sang notamment les anticorps anti-phospholipides pourrait avoir un impact sur l'évolution de votre maladie.

Cette étude nécessite la réalisation d'analyses sur les sérums congelés prélevés lors du diagnostic de votre maladie. Aucune prise de sang supplémentaire n'est nécessaire. Les résultats qui en seront issus permettront d'améliorer les connaissances actuelles dans le lymphome folliculaire.

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle. Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Conformément à la loi Informatique et Liberté (loi n°78-17 du 6 Janvier 1978), vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de modification des données enregistrées auprès du responsable de l'étude : Pr HUNAULT-BERGER Mathilde – Service des Maladies du Sang – CHU Angers 0241354472 . Cette étude est enregistrée dans le registre CNIL du Conseiller Informatique et Liberté du CHU d'Angers sous le n° 2017-016.

La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel. Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades), les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Vous êtes libre de vous opposer de participer à la recherche qui vous est présentée et dans ce cas merci de nous le communiquer. En cas d'absence de réponse, nous considérerons votre avis comme favorable à l'étude. Vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier. Votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information.

Pr HUNAULT-BERGER Mathilde – CHATELIER Emilie

Annexe VII : Autorisation du comité d'éthique



COMITE D'ETHIQUE

Pr Christophe Baufreton

Dr Aurore Armand
Département de Médecine d'Urgence
aumarmand@chu-angers.fr

Angers, le 27 septembre 2017

A Mme Emilie CHATELIER

Chère Collègue,

Le Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné dans sa séance du **26 Septembre 2017** votre étude « **Evaluation de l'impact de la présence des anticorps antiphospholipides sur le pronostic des patients avec un lymphome folliculaire** » enregistrée sous le numéro **2017/59**.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des autres obligations réglementaires pouvant être nécessaires.

Je vous prie de croire, Chère Collègue, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Christophe Baufreton

Anticorps anti-phospholipides et lymphomes folliculaires Évaluation de l'impact de la présence des anticorps anti-phospholipides sur le pronostic des lymphomes folliculaires

RÉSUMÉ

Introduction : Le lymphome folliculaire est un lymphome non hodgkinien indolent présentant un risque de transformation en haut grade et à fort potentiel de rechute. La prévalence des auto-anticorps et notamment des anticorps anti-phospholipides sont augmentés dans le lymphome folliculaire mais leur rôle pathogénique reste inconnu et leur signification pronostique incertaine. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact pronostique de la présence des anti-phospholipides au diagnostic sur la morbidité (transformation en lymphome de haut grade, survenue de rechutes) et la mortalité chez des patients ayant un lymphome folliculaire.

Sujets et Méthodes : Par une étude mono-centrique au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, nous avons recueilli les patients ayant un lymphome folliculaire diagnostiqué entre 2005 et 2015 et suivi au CHU d'Angers pour lesquels du sérum prélevé au diagnostic était disponible. Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été notifiées, notamment la survenue d'une transformation en lymphome de haut grade, de rechute et d'un décès. Le dosage des IgG, IgM anti-cardiolipine et IgM, IgG anti-β2GP1 était réalisé par test ELISA sur les sérums prélevés au diagnostic du lymphome.

Résultats : Une cohorte de 166 patients avec un lymphome folliculaire a été constituée. La prévalence des anti-phospholipides dans notre population était de 9.6%. La transformation en lymphome de haut grade survenait chez 20.5% des patients, la rechute chez 25.3% des patients et le décès chez 16.7% des patients. En analyse univariée, la présence d'anti-phospholipide était significativement associée à un taux plus élevé de rechute (OR 3.38 [1.02-11.20], p=0.03). Le taux de survie sans rechute était significativement plus faible dans le groupe avec anti-phospholipides (HR 2.12 [1.01-7.57], p=0.049). Notre étude ne retrouvait pas d'association significative entre la présence d'anti-phospholipides et la mortalité ou la transformation en lymphome de haut grade.

Conclusion : Ce travail met en évidence une corrélation significative entre présence d'anticorps anti-phospholipides et survenue de rechute. La présence d'anti-phospholipides pourrait donc être un marqueur de rechute dans le lymphome folliculaire.

mots-clés : Lymphome folliculaire, anticorps anti-phospholipides, rechutes, transformation, décès, marqueur pronostique

Antiphospholipid antibodies and follicular lymphoma

Evaluation of the impact of antiphospholipid antibodies on prognostic from follicular lymphoma

Introduction : Follicular lymphoma is an indolent lymphoma with a potential transformation in aggressive lymphoma and an important risk of relapse. The prevalence of autoantibodies, and particularly antiphospholipid antibodies (aPL), is increased in follicular lymphoma but their pathogenic role remains unknown and prognostic significance is incompletely understood. This work aims to evaluate the prognostic impact of aPL on the morbidity (high grade lymphoma transformation, occurrence of relapses) and mortality for patients with a follicular lymphoma.

Patients and methods : We have performed a monocentric study at the University Hospital Angers in adult patients with follicular lymphoma diagnosed between 2005 and 2015, in whom sera at diagnosis was available. Epidemiological, clinical, biological and therapeutical data have been collected, including the occurrence of a transformation into a high grade lymphoma, relapse or death. Anticardiolipin antibodies IgG and IgM and anti-β2GP1 antibodies IgM and IgG were detected by ELISA tests, performed on sera from the lymphoma patients included in the study.

Results : We have collected data from 166 patients with follicular lymphoma. The antiphospholipid antibodies prevalence was 9,6% in our population. High grade transformation occurred in 20.5% of patients, relapse in 25.5% of patients and death in 16.7% of patients. Univariate analysis revealed that aPL positivity was significantly associated with relapse (OR 3.38 [1.02-11.20], p=0.03) but not with high grade lymphoma transformation and mortality. Relapse-free survival rate was lower in patients with antiphospholipid antibodies (HR 2.12 [1.01-7.57], p=0.049).

Conclusion : Our research revealed a positive correlation between the presence of aPL and the occurrence of relapses. We suggest that aPL could be a marker of relapse in follicular lymphoma.

keywords : follicular lymphoma, antiphospholipid antibodies, relapse, high grade transformation, death, prognostic marker

ABSTRACT