كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES TRAITES PAR R-CHOP

- A propos de 153 cas –

MEMOIRE PRESENTE PAR
DOCTEUR FELK RIME
Née le : 17/04/1990 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : MEDECINE INTERNE

Pr BERRADY RHIZLANE
Chef de service
Médecine Interne / Onco-hématologie
HOPITAUX SPECIALISES - FES

Session Juin 2023

I. Sommaire

I. Sommaire 2
II. Abréviations : 4
III. Introduction : 6
IV. Objectifs : 8
V. Patients et méthodes : 9
VI. Résultats : 11
VI.1 Etude descriptive : 11
VI.1.1 Données épidémiologiques : 11
VI.1.1.1 Incidence : 11
VI.1.1.2 Age : 12
VI.1.1.3 Sexe : 13
VI.1.2 Données cliniques : 14
VI.1.2.1 Antécédents : 14
VI.1.2.2 Délai diagnostique : 15
VI.1.2.3 Présentation clinique : 16
VI.1.3 3- Données paracliniques : 17
VI.1.3.1 Histologie : 17
VI.1.3.2 Radiologie : 19
VI.1.3.3 Biologie : 21
VI.1.4 Classification pronostic : 22
VI.1.5 Protocole thérapeutique 23
VI.1.6 Evolution : 24
VI.1.6.1 Etude de la survie : 24
VI.2 Etude analytique : 25
VI.2.1 Analyse univariée : 25
VI.2.2 Analyse multivariée : 27
VII. Discussion : 29
VII.1 Epidémiologie : 31
VII.2 Les classifications pronostiques actuelles : 32
VII.3 Nouveaux facteurs pronostics : 36

VII.3.1 La tomographie à émission de positons (TEP) marquée au 18fluorodésoxyglucose (18FDG) : 36
VII.3.2 Le profil génétique : 38
VII.3.3 Altérations de MYC, BCL2 et BLC6 : 39
VII.3.4 Perturbation du micro-environnement et lymphome B : 41
VIII. Conclusion : 42
IX. Recommandations : 43
X. Résumé : 45
XI. Annexes 47
XII. Bibliographie : 60

II. Abréviations :

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone

MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue

LBDGC : lymphomes B diffus à grandes cellules

LNH-B : lymphome non hodgkinien B

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

IPI : International Pronostic Index – Index Prognostic International

NFS : Numération formule sanguine

LDH : lactate déshydrogénase

TDM : Tomodensitométrie

TEP scan : Tomographie par Émission de Positon

ATCD : antécédent

PTI : Purpura thrombopénique immunologique

TDM CTAP : Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvien

GC : Germinatif Center - Centre Germinatif

ABC: Activated B-cell – Cellule B active

IMC : indice de masse corporelle

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

R-IPI : The Revised International Prognostic Index

nccnIPI : National Comprehensive Cancer Network International Pronostic Index

PFS : Progression-Free Survival

COO : Cell Of Origin

OS : Overall Survival

ESMO : European Society for Medical Oncology

SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire

LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (DLBCL)

SG : survie globale

ME : micro-environnement

PEC : prise en charge

III. Introduction :

Les lymphomes malins non hodgkiniens constituent un ensemble hétérogène de lymphopathies, regroupant des entités aux caractéristiques épidémiologiques, évolutives et pronostiques très différentes. Il existe plusieurs classifications des lymphomes malins non hodgkiniens mais sur le plan pratique, on individualise des lymphomes agressifs dont le lymphome B diffus à grandes cellules (qui est le lymphome le plus fréquent), et les lymphomes indolents dont le lymphome folliculaire et les lymphomes de MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue).

le lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) est une forme agressive de LNH-B, représentant 30 % des LNH soit 5000 nouveaux cas par an en France (1) .

Le LBDGC est essentiellement une pathologie de l'adulte et de la personne âgée, l'âge médian se situant aux alentours de 65-70 ans selon les études (1) , (2) , (3) .

L'incidence du LBDGC augmente fortement avec l'âge, ainsi, avec le vieillissement de la population on considère que 30% des nouveaux patients sont âgés de plus de 75 ans. Le sex-ratio homme/femme est de 2,0 (3).

Le diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B repose sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie tissulaire. Les signes cliniques sont aspécifiques et inconstants (présents dans un tiers des cas uniquement) (4), le tableau clinique étant principalement dominé par les « symptômes B » qui associent fièvre, sueurs nocturnes, asthénie et perte de poids.

La stratégie thérapeutique repose d'abord sur un bilan initial très précis. Il est habituel de distinguer les lymphomes de stades localisés des lymphomes étendus. Le traitement de première ligne consiste en l'association de rituximab avec une polychimiothérapie. La prise en charge doit faire l'objet d'une concertation au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En terme de pronostic, le LBDGC est considéré comme un lymphome agressif, avec une survie globale à 5 ans autour de 50% selon les séries (5) , (6) .

Plusieurs éléments de la présentation initiale déterminants pour le pronostic ont été reconnus et permettent d'établir l'index pronostique international.

Bien qu'il ait été construit dès les années 1990, il garde toute sa pertinence.

Cependant, les patients ayant un IPI identique présentent encore une variabilité marquée de la survie, ainsi que la réponse thérapeutique au RCHOP, ce qui suggère la présence d'une hétérogénéité résiduelle importante au sein du groupe DLBCL.

D'autres facteurs pronostiques semblent compléter ou surpasser l'IPI chez les patients atteints de LDGCB, y compris les variables intrinsèques à la tumeur telles que la cellule d'origine et certaines anomalies génétiques (7)

De nouveaux facteurs pronostiques sont donc nécessaires afin d'identifier précocement ces patients qui pourraient bénéficier d'une stratégie thérapeutique alternative.

IV. Objectifs :

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer les différents marqueurs clinico-biologiques comme facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique au RCHOP dans le LMNH B.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

-Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients atteints d'un LMNH B

-Analyser les autres déterminants cliniques et paracliniques pouvant influencer l'évolution de la maladie.

- Evaluer le protocole R- CHOP en termes de survie globale dans le traitement des LDGCB chez nos patients

-Rapporter nos résultats à ceux de la littérature.

-Formuler des recommandations appropriées à notre contexte local.

V. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, de type descriptif et analytique, menée au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie au CHU Hassan II de Fès, portant sur une série hospitalière de 153 patients. Cette étude est étalée sur 4 ans, de Janvier 2018 à Juin 2021.

Les critères d'inclusion de nos patients sont :

- L'âge supérieur à 16 ans
- DLBC confirmé par un examen histologique
- Un suivi d'au moins 12 mois du début de la prise en charge.

Les données sont recueillies à partir des dossiers hospitaliers, et saisies sur un fichier Excel, une fiche d'exploitation a été établie pour chacun de nos patients.

Ces données concernent :

- Les caractéristiques de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.
- La clinique : antécédents, syndrome tumoral, symptômes B, signes respiratoires, neurologiques ou autres.
- Les caractéristiques histologiques de la maladie : type histologique.
- La stadification de la maladie selon la classification d'Ann Arbor et la stratification des patients en groupes de risque selon les scores pronostiques consensuels.
- La biologie : les données de la NFS, la présence d'un syndrome inflammatoire, l'atteinte hépatique, le taux d'albumine et de LDH, les sérologies virales
- Les résultats radiologiques : TDM comme bilan d'extension et d'évaluation après les cures de chimiothérapie.
- TEP scan en complément.
- Le protocole administré : RCHOP
- L'évolution de la maladie : rémission complète ou partielle, progression, rechute, décès lié à la maladie.

L'analyse statistique est réalisée, en collaboration avec le Laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et de Santé Communautaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. L'analyse est réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 26). Il s'agit d'une analyse univariée et multivariée à la recherche des déterminants de l'évolution de la maladie, avec une modélisation par régression logistique simple en admettant un $p \leq 0.05$. Lors de la comparaison des groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques : Test de Khi2, test de Student, ANOVA, en fonction de la nature des variables à comparer. Le critère "bonne réponse" correspond à la rémission complète, alors que le critère "mauvaise réponse" regroupe la stabilisation, la progression, la rechute et le décès. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie a fait appel au test de Log Rank. L'intervalle de confiance a été fixé à 95%.

VI. Résultats :

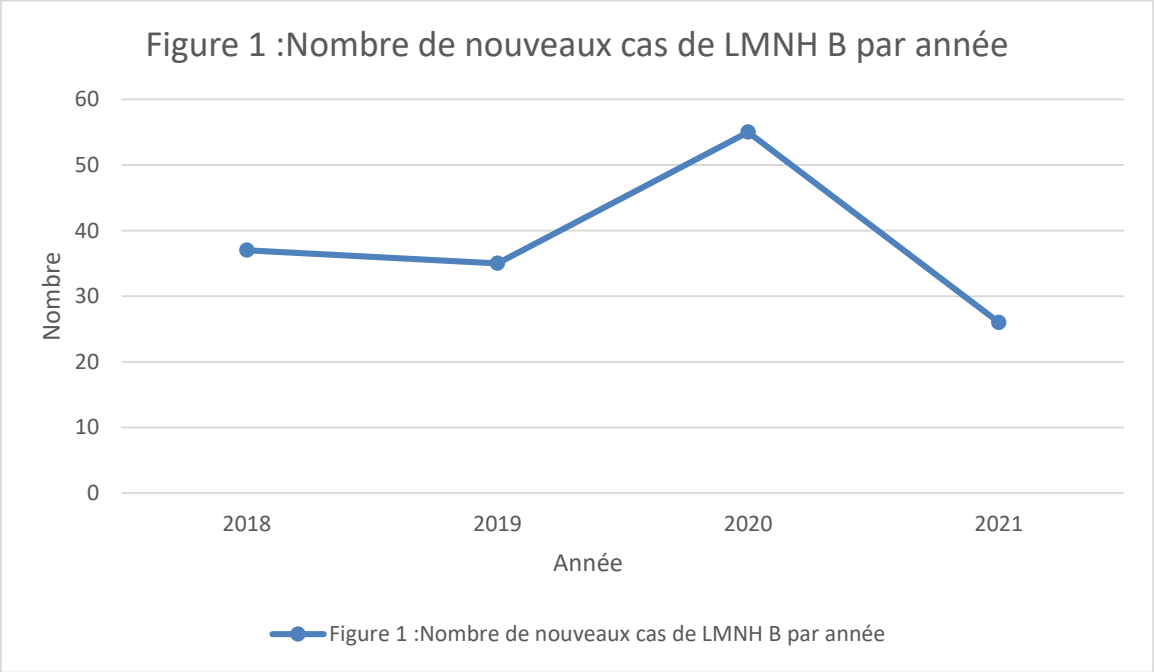
VI.1 Etude descriptive :

VI.1.1Données épidémiologiques :

Cent cinquante-trois patients sont recensés dans notre étude, la période d'étude est étalée de Janvier 2018 à Juin 2021

VI.1.1.1 Incidence :

Le nombre de nouveaux cas par an se répartit comme suit : La moyenne de nouveaux cas par an est de 38.25 nouveau cas/an durant notre période d'étude.



VI.1.1.2 Age :

L'âge moyen de nos patients est de 56,16 ans, avec un écart-type de 16,81ans.

Les âges extrêmes sont de 16 et 88 ans.

La répartition de notre population d'étude selon l'âge se définit comme suit :

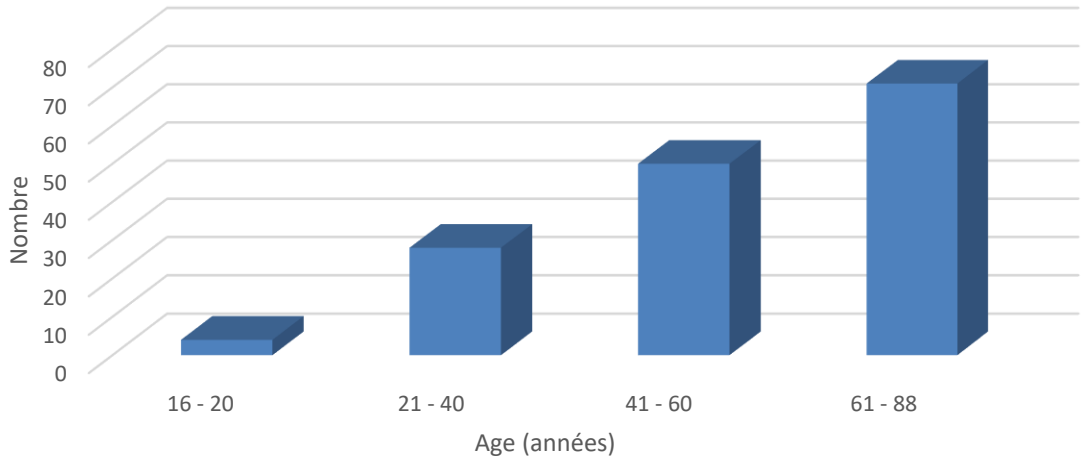
-Les patients âgés de moins de 20 ans sont au nombre de 4 patients.

-vingt-huit patient sont âgé de 21 à 40

- cinquante patients sont âgés de 41 à 60 ans.

-La tranche d'âge la plus représentée est celle de plus de 60, avec un nombre de patients de 71.

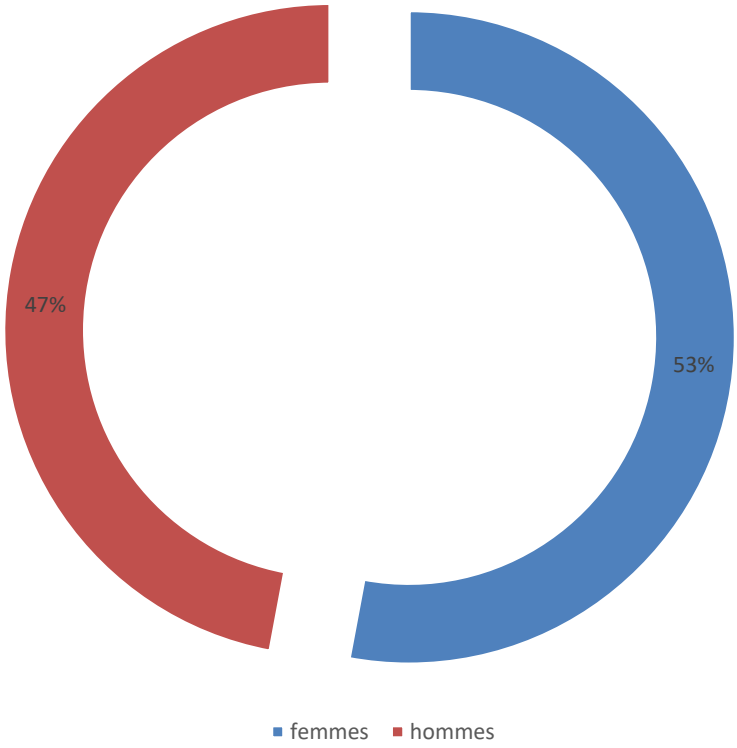
Figure 2 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge



VI.1.1.3 Sexe :

La répartition des cas selon le sexe a montré une légère prédominance féminine 81 cas ce qui représente 52,9% des femmes touchées par le LMNH B, par contre 72 des hommes sont touchés par cette maladie ce qui représente 47,1% avec une sex-ratio de 1.12.

Figure 3 : Répratition de la population d'étude selon le sexe



VI.1.2Données cliniques :

VI.1.2.1 Antécédents :

Les antécédents infectieux : 4 patients ont été traités pour tuberculose.

Les antécédents néoplasiques : une patiente présente un ATCD de cancer du col utérin.

Les comorbidités :

-seize patients sont suivis pour diabète.

-vingt-cinq patients sont suivis patients pour une hypertension artérielle.

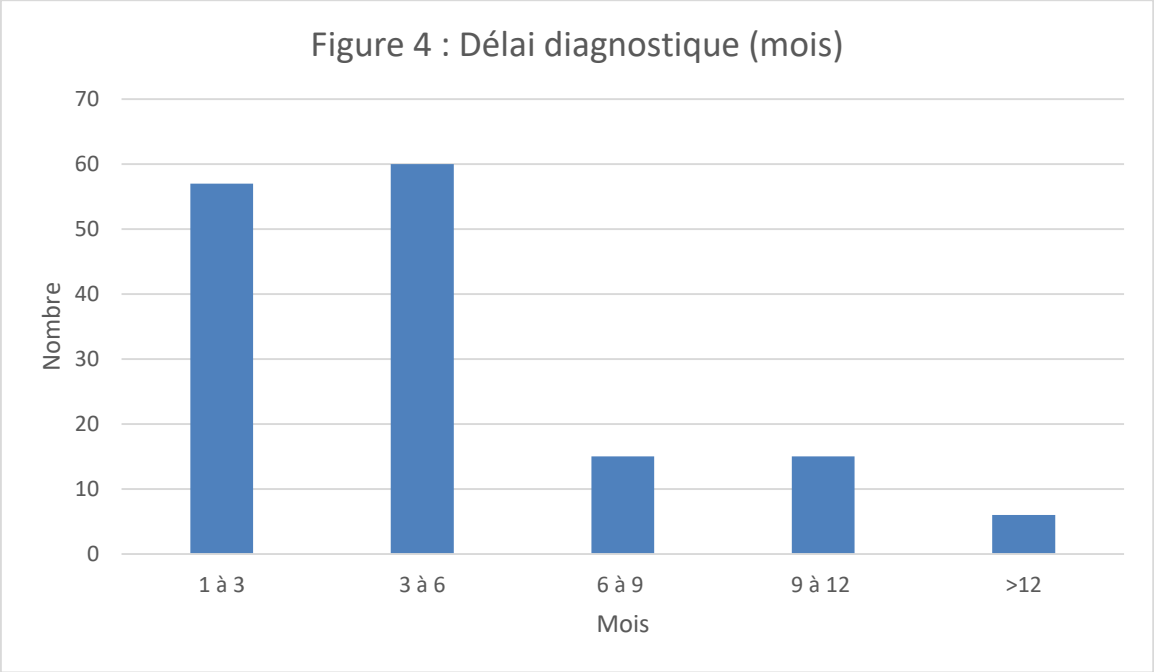
-Un patient est suivi pour une cardiopathie ischémique.

-Un patient est pour une cirrhose biliaire primitive du foie avec un PTI.

-Une patiente est suivie pour un lupus avec syndrome de gougerot sjogren secondaire.

VI.1.2.2 Délai diagnostique :

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la confirmation de la maladie est de 5.55 mois +/- 4,664 mois. Le délai maximal est de 36 mois, et celui minimal est de 1 mois. Notre étude montre que 25 % de nos patients ont un retard diagnostique de plus de 6 mois.

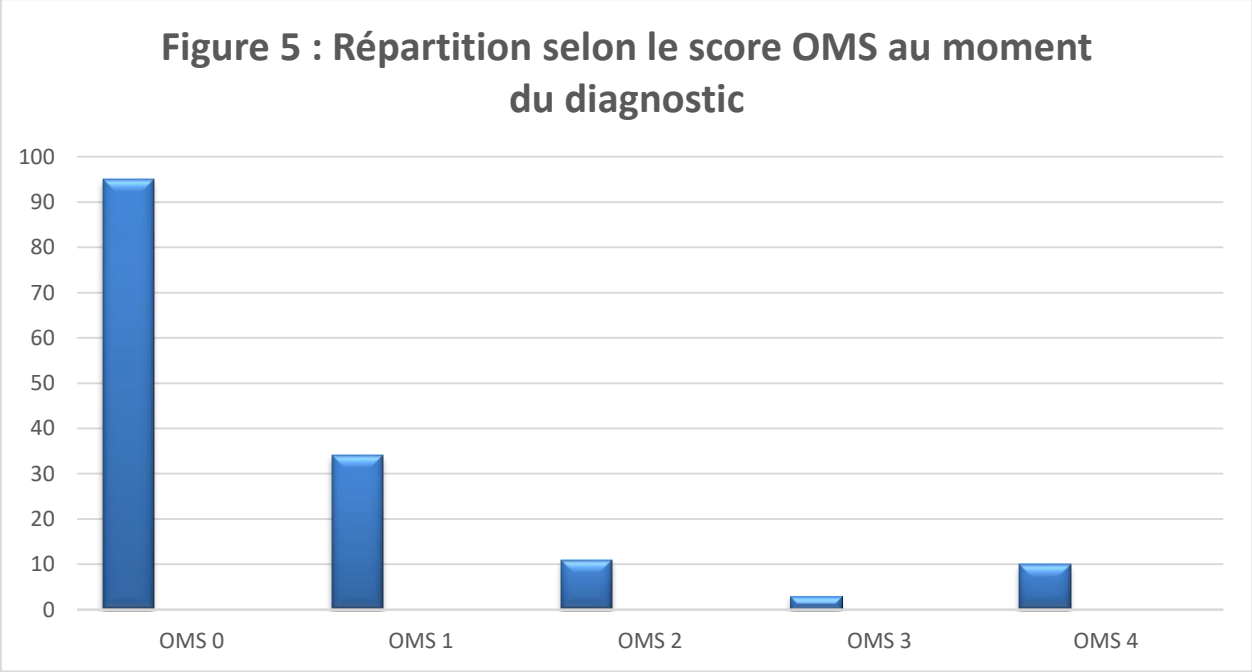


VI.1.2.3 Présentation clinique :

-le syndrome tumoral : cent neuf patients, soit 71.2% des cas, présentent un syndrome tumoral, sous forme d'adénopathies périphériques. Ces adénopathies sont associées à une splénomégalie chez 12 patients.

-les signes généraux : Les "symptômes B" (fièvre, amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel dans les derniers 6 mois, sueurs nocturnes) sont présents chez 82 patients, soit 53.6% des cas

-le score OMS lors de la 1ère consultation est reparti selon les patients comme suit :



VI.1.33- Données paracliniques :

La confirmation diagnostique est faite par examen histologique d'un prélèvement biopsique, dont ont bénéficié tous nos patients.

Ensuite un bilan d'extension par TDM CTAP a été réalisé chez tous nos patients.

Le TEP-scanner n'a pas été réalisé systématiquement dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non disponibilité dans notre région.

Un bilan biologique d'évolutivité et pré-chimiothérapie a été réalisé chez tous nos patients.

VI.1.3.1 Histologie :

Dans notre série tous les cas ont bénéficié d'une étude immunohistochimique par les anticorps B-cl6, MUM1 et CD10, afin d'étayer le sous type moléculaire de ces lymphomes.

En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le LBDG de type activé [ABC] était le sous type moléculaire le plus fréquent dans notre série, avec un pourcentage de 54.9% (n=84). Le LBDG de type centro-germinatif [CG] représente 40.5% (n=62).

Le lymphome centro-folliculaire était présent chez 2.6% des cas et 2% était de type NOS.

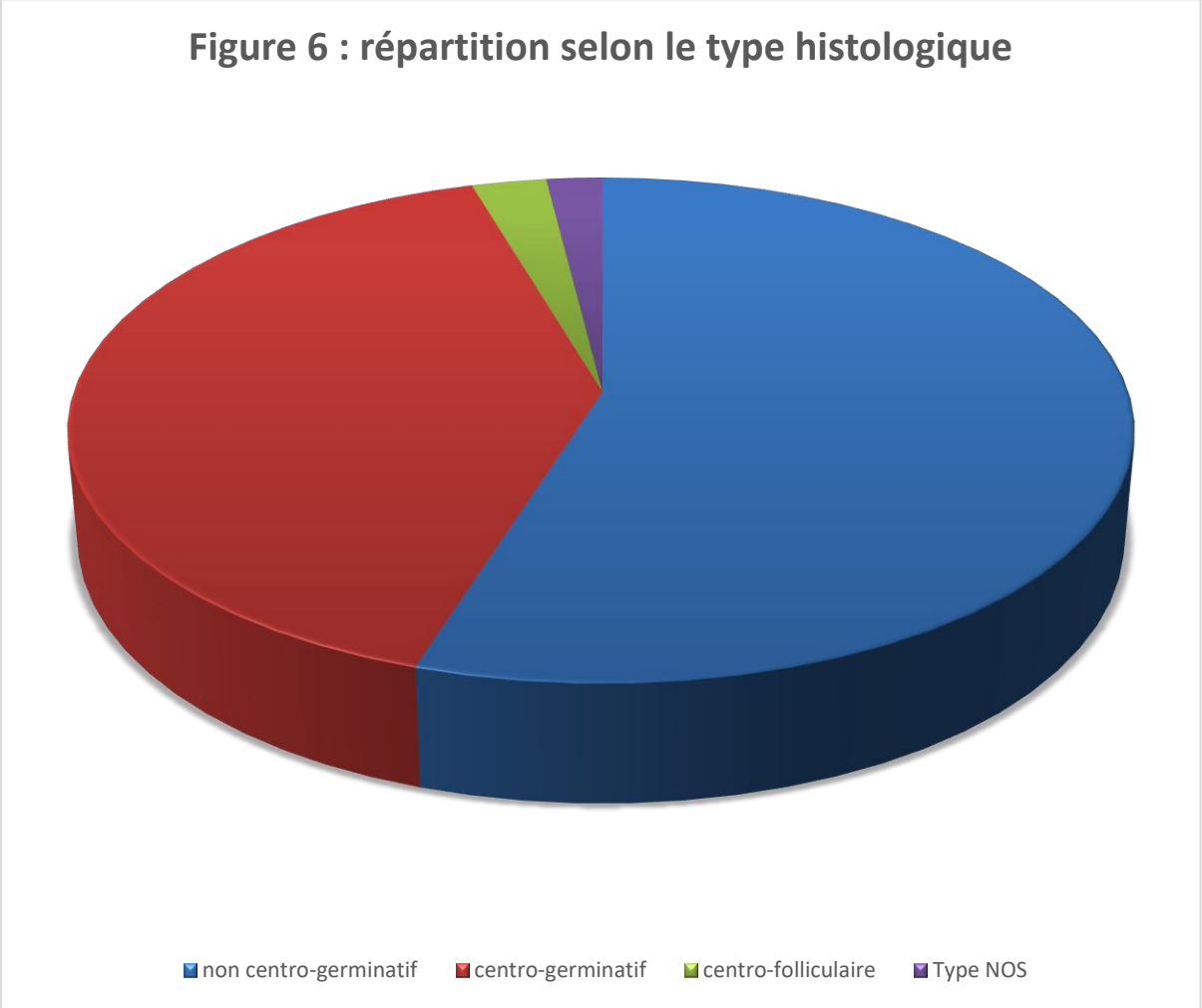


Figure 6 : répartition selon le type histologique
non centro-germinatif
centro-germinatif
centro-folliculaire
Type NOS

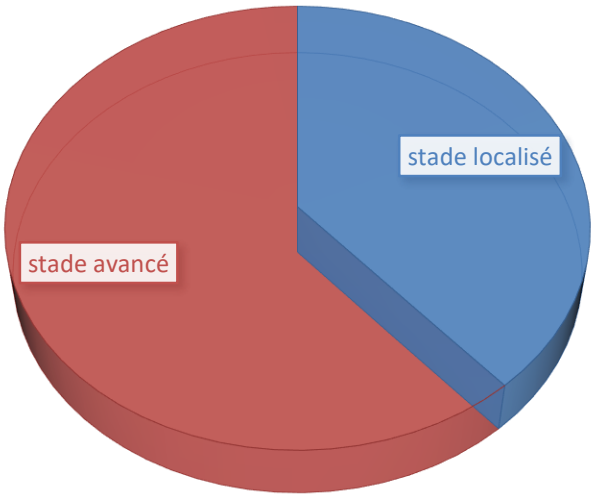
VI.1.3.2 Radiologie :

- Stadification selon la classification d'Ann Arbor :

Quatre-vingt-quatorze patients se sont présentés à un stade avancé de la maladie, avec 83 patients au stade IV et 11 au stade III, contre 59 qui en étaient à un stade localisé, avec 12 patients au stade II et 47 patients au stade I.

Une masse Bulky est présente chez 49 patients, ce qui représente 32 % des cas.

FIGURE 7 : RÉPARTITION DE NOTRE ÉCHANTILLION SELON LE STADE DE LA MALADIE



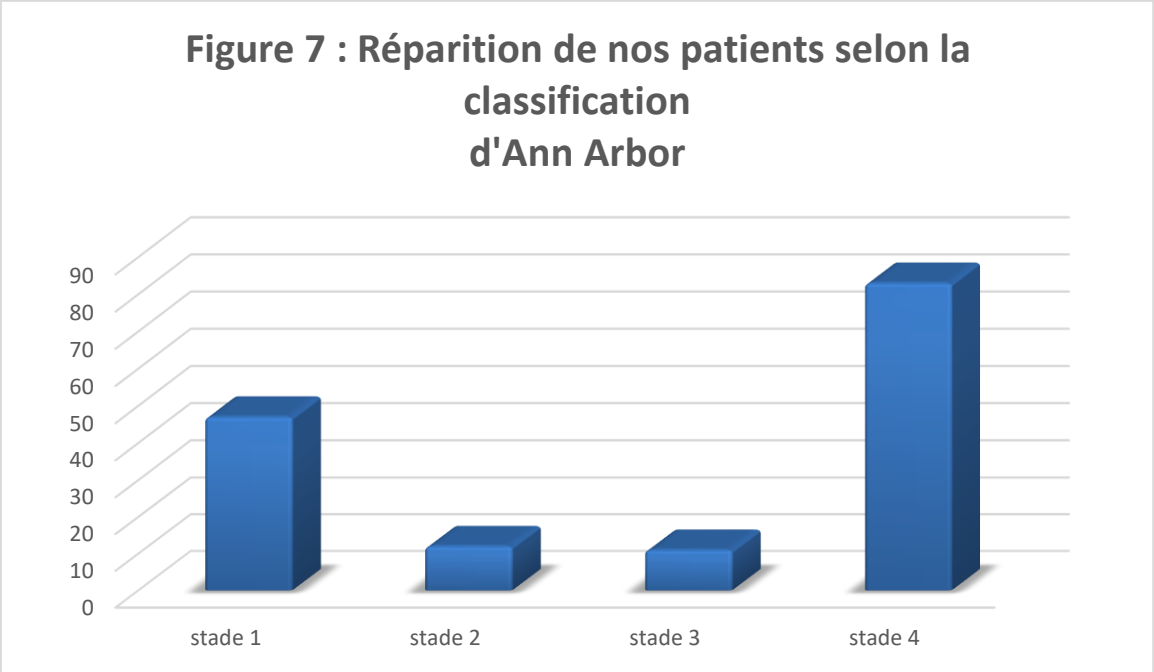


Figure 7 : Réparition de nos patients selon la classification d'Ann Arbor
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
stade 1
stade 2
stade 3
stade 4

VI.1.3.3 Biologie :

- La numération formule sanguine :

La NFS objective une anémie inférieure à 10 g/dl chez 21 patients, soit 13.7 % des cas.

La formule leucocytaire objective une hyperleucocytose supérieure ou égale à 11000 éléments/mm3 chez 25 patients, soit 16.3 % des cas.

La lymphopénie inférieure à 1000 éléments/mm3 chez 24 patients, soit 15.7 % des cas.

La monocytose a été objectivé chez 21 patients soit 13.7 % des cas

- Les lactates déshydrogénases :

Les LDH sont augmentées (supérieures à 250 UI/l) chez 92 patients, soit 60.1 % des cas.

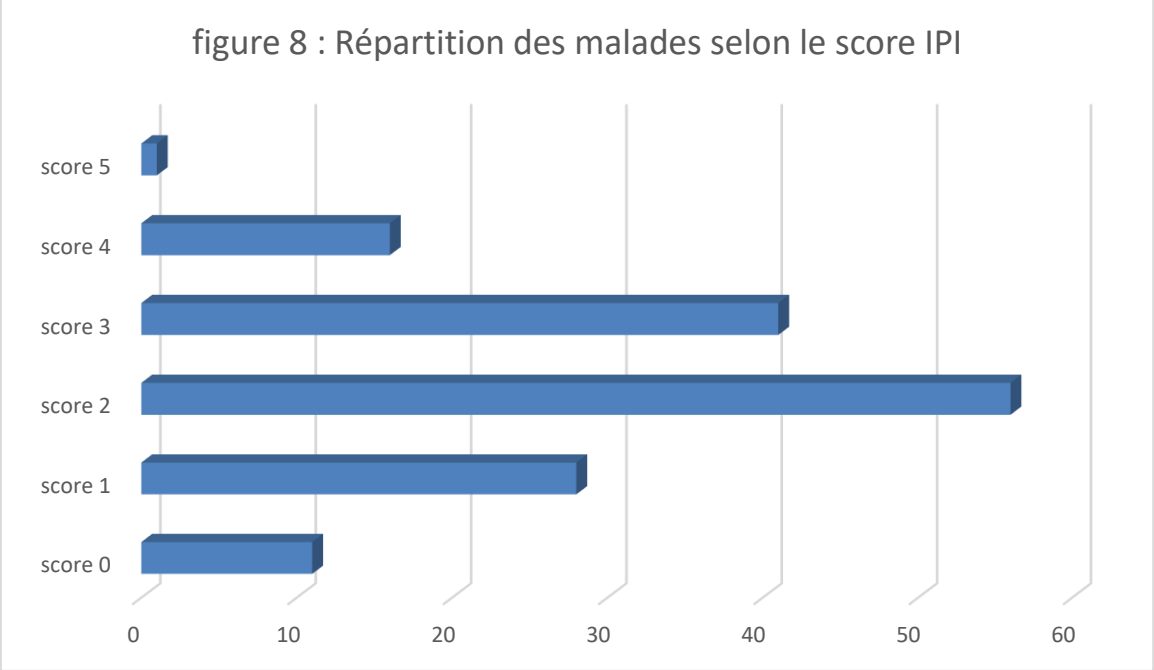
- L'albumine :

Une hypoalbuminémie inférieure à 40 g/l est présente chez 42 patients, soit 27.5 % des cas

VI.1.4Classification pronostic :

Le score pronostic IPI a été déterminé chez tous nos patients :

- Score 0 : 7.2%.
- Score 1 : 18.3%.
- Score 2 : 36.6%.
- Score 3 : 36.8%.
- Score 4 : 10.5%.
- Score 5 : 0.7%.

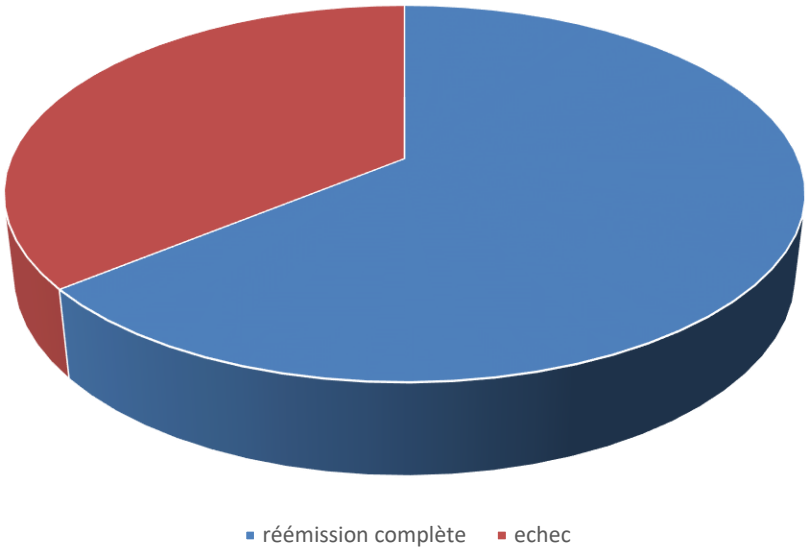


VI.1.5Protocole thérapeutique

Tous nos patients suivis ont reçu le protocole thérapeutique type RCHOP

L'évaluation de réponse thérapeutique à la fin du protocole RCHOP était en faveur d'une réémission complète chez 98 patients soit 64.1%

figure 9 : réponse thérapeutique au protocole RCHOP

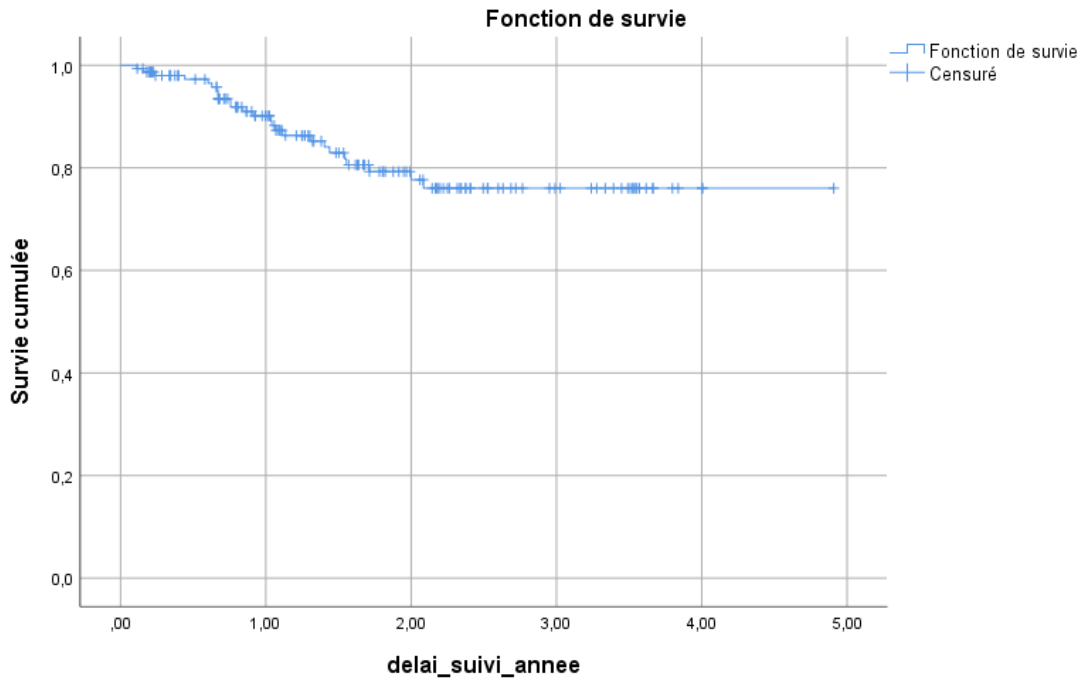


VI.1.6Evolution :

VI.1.6.1 Etude de la survie :

La date d'inclusion retenue pour l'évaluation des courbes de survie est celle d'admission au service de médecine interne et d'onco-hématologie.

La moyenne de survie globale est de 4 ans, l'écart-type est +/- 0.16 an. [IC à 95 %= 3.68 - 4.32 %].
La survie globale à 2 ans est de 77 %.



VI.2 Etude analytique :

VI.2.1Analyse univariée :

Pour définir les marqueurs ayant un impact pronostique sur l'évolution de la réponse thérapeutique au protocole RCHOP, nous avons comparé deux sous-groupes de patients, positifs et négatifs, pour chacun des aspects des différentes variables de la maladie.

Au terme de cette analyse, nous avons trouvé que la présence d'une masse Bulky, ainsi que la monocytose et le stade localisé au début de la maladie sont des paramètres significativement associés à un taux de rémission plus élevé.

Le délai diagnostic était un paramètre associé significativement à la bonne réponse au protocole RCHOP.

	Bonne réponse au RCHOP		
	Oui	Non	*p*
Présence de masse Bulky	53,1%	46,9%	***0,05***
Localisation osseuse	82,4%	17,6%	0,09
Monocytose	42,9%	57,1%	***0,02***
LDH >250 UI/l	57,6%	42,4%	0,041
Anémie	53,7%	46,3%	0,105
Thrombopénie	57,1%	42,9%	0,69
VS accélérée	45,5%	54,5%	0,066
CRP augmentée	55,9%	44,1%	0,060
Albumine < 35 g/l	54,8%	45,2%	0,141
Stade localisé	58,1%	41,9%	***0,03***

	Bonne réponse au RCHOP		
	Oui	Non	p
Délai diagnostic	4,86 + / - 3,38	6,78 + /- 6,18	0,01

Par ailleurs, une analyse du score pronostique IPI n'a montré aucune corrélation statistiquement significative entre le score IPI et la réponse thérapeutique au protocole RCHOP.

VI.2.2 Analyse multivariée :

En analyse multivariée, une association a été retenue entre la présence de la monocytose, le délai de diagnostic et la bonne réponse au protocole RCHOP.

	P	OR	IC pour OR 95%	
Monocytose	0,02	3,01	1,162	7,841
Délai diagnostic	0,01	0,906	0,83	0,98

Comparaison de la survie globale entre deux groupes avec et sans monocytose.

Monocytose	Survie globale				p
	Estimation	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95%		
			Limite inférieure	Limite supérieure	
Non	3,185	0,160	2,871	3,498	0,829
Oui	3,775	0,433	2,927	4,623	

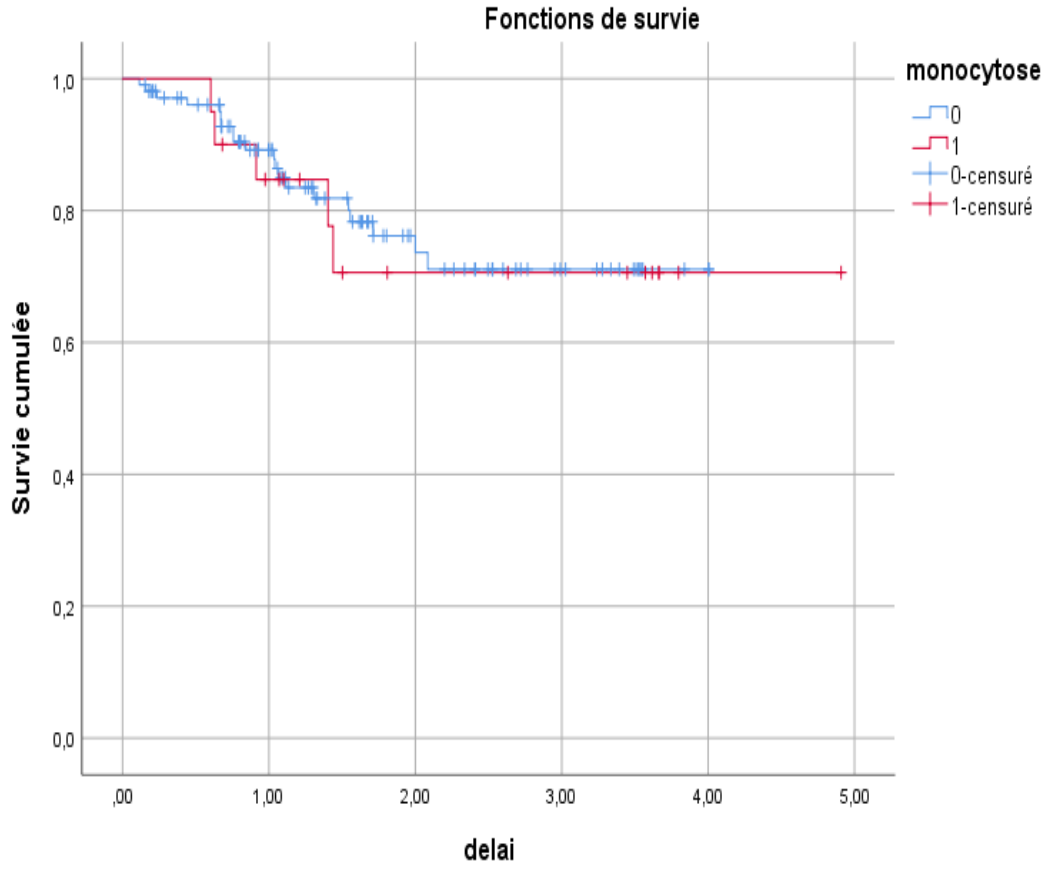


Figure : Survie globale chez les groupes avec et sans monocytose selon la courbe de Kaplan-Meier

VII. Discussion :

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont les plus fréquents des lymphomes agressifs et représentent environ 25 % des lymphomes non hodgkiniens(8).

En 2012, l'incidence des LDGCB était de 4 096 nouveaux cas par an en France(9). Il est bien reconnu aujourd'hui qu'il n'y a pas un seul et unique LDGCB, mais que les affections ainsi désignées constituent un groupe hétérogène de tumeurs. Il est classiquement diagnostiqué après l'âge de 60 ans, mais peut survenir chez des enfants et jeunes adultes(10).

Dans notre série, l'âge médian de survenue était de 56 ans, avec une légère prédominance féminine (sex-ratio =1.12).

Dans plus de 75 % des cas, le LBDGC est révélé devant une atteinte ganglionnaire (adénopathies superficielles persistantes non douloureuses et non inflammatoires), avec possibilité de manifestations cliniques extra ganglionnaires (atteintes ORL, digestives, osseuses, neurologiques, cutanées ou testiculaires)(11).

Dans notre travail, les localisations ganglionnaires représentent 92 % des cas.

Tous les lymphomes B à grandes cellules n'ont pas le même pronostic et la recherche de facteurs pronostiques est rapidement apparue comme indispensable :

- Pour proposer des stratégies thérapeutiques individualisées, certaines d'entre elles, en raison de leur toxicité devant être réservées aux les plus graves.

- Pour permettre la comparaison des résultats de différents essais thérapeutiques dont les apparentes divergences sont liées à des différences de pronostic des malades.

L'arrivée du rituximab (Mabthera®), anticorps anti-CD20, a bouleversé la prise en charge en première ligne des LBDGC, en combinaison au régime CHOP (schéma R-CHOP). En effet, le taux de réponse complète est passé de 63 % à 76 % (p = 0,005)(12).

Bien que le traitement actuel des LBDGC de première intention (le protocole de chimiothérapie standard R-CHOP) soit associé à un taux de réponse complète élevé de 70 % à 80 %, 10 % à

15 % des patients atteints de DLBCL sont réfractaires et près de 40 % des patients connaissent une rechute dans les 2 à 3 ans après la réponse initiale (13),(14).

Le score pronostic IPI, bien que développé avant l'arrivée du rituximab, reste toujours valide. Cependant, la discrimination des sous-groupes pronostics est moins bonne (15) .

Plusieurs facteurs pronostiques, y compris la cellule d'origine et l'indice pronostique international (IPI) ont déjà été identifiés à l'ère du rituximab, qui doivent encore être étudiés plus avant dans le cadre des thérapies ciblées (16), (17), (18)

. À partir des données moléculaires, deux approches sont envisageables : d'une part des molécules ciblant la voie anormale induisant la lymphomagénèse qui est différente selon le sous type « GC » et « ABC », d'autre part des molécules ciblant le produit ou les conséquences d'une mutation ou d'un profil mutationnel (19).

VII.1 Epidémiologie :

Les lymphomes non hodgkiniens sont l'hémopathie maligne la plus fréquente. Le nombre de nouveaux cas estimé au cours de l'année 2018 est de 509 000 dans le monde et de 72 000 aux États-Unis (20). Ils occupent par leur fréquence parmi l'ensemble des affections malignes le 7e rang chez l'homme et le 6e chez la femme (20). Des données similaires sont rapportées par le Registre belge du cancer, où les LNH occupent respectivement la 8e et la 7e place chez l'homme et la femme (21). L'incidence rapportée aux États-Unis en 2017 est de 18,6 nouveaux cas/100 000 habitants. Les données du Royaume-Uni pour la période 2015-2017 font état d'un nombre de cas et d'une incidence annuelle pour 100 000 habitants respectivement de 7748 et 27,4 chez l'homme contre 6318 et 19,3 chez la femme (22).

L'incidence annuelle des LNH a augmenté rapidement de 1993 à 2010, passant de 16,1 à 22,3/100 000 habitants, puis a atteint un plateau. Le nombre de cas augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans et l'incidence jusqu'à 90 ans. L'augmentation observée de l'incidence a concerné principalement les sujets de plus de 60 ans. La mortalité par lymphome a, en revanche, diminué depuis les années 2000 et devrait continuer à régresser. Cet effet est attribué à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 (22).

Les facteurs de risque de développer un LDGCB sont l'âge avancé (> 65 ans), le genre masculin, un antécédent familial de lymphome, les maladies auto-immunes activant les cellules B, les traitements immunosuppresseurs, les virus (hépatite C, virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30), le tabac. Un risque accru a été décrit dans certaines professions (agriculteur, peintre, coiffeur utilisant les teintures pour cheveux, couturière, chauffeur-livreur, etc.). Les produits phytosanitaires de l'agriculture et le benzène sont également incriminés. Les facteurs qui semblent associés à une diminution du risque sont un statut socioéconomique élevé, l'atopie, l'exposition récréative au soleil, un IMC bas, certains traitements hormonaux chez la femme, la consommation d'alcool chez l'homme et un antécédent de transfusion (10).

VII.2 Les classifications pronostiques actuelles :

Les facteurs pronostiques sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie, son extension et la capacité du malade à supporter la maladie ou les effets secondaires des traitements. Les index pronostiques sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome.

Le LDGCB est guérissable dans environ la moitié des cas avec le traitement actuel, en particulier chez ceux qui obtiennent une rémission complète avec un traitement de première intention. Les facteurs pronostics qui contribuent aux résultats comprennent l'âge, les conditions socio-économiques, les comorbidités, l'état de performance et diverses caractéristiques cliniques(23),(24).

La classification historique de Ann-Arbor, classant l'extension du lymphome en fonction du nombre et de la localisation (sus et/ou sous-diaphragmatique) des atteintes ganglionnaires ou d'organe, a été un des premiers éléments de classification pronostique. Une approche plus discriminative a été cependant nécessaire.

Le pronostic dans le LDGCB est fortement associé au score de l'indice pronostique international (IPI), qui a été proposé en 1993 (25) pour attribuer le pronostic aux patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif sous traitement par les schémas thérapeutiques habituels. Ces résultats ont été confirmés chez de nombreuses séries de patients atteints de LDGCB.

Le score IPI se détermine au diagnostic initial en incluant le stade clinique du patient à cet instant. Il permet de connaitre l'état général du patient et de connaitre sa survie à 5 ans.

L'Index pronostique international est fondé sur cinq facteurs de mauvais pronostic : âge supérieur ou égal à 60 ans, élévation des LDH, stade d'Ann Arbor avancé (III/IV), nombre de sites extra ganglionnaires supérieur ou égal à 2, indice de performance (selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) altéré.

Le nombre de facteurs de risque définit les catégories de risques faible (0/1), intermédiaire-faible (2), intermédiaire-élevé (3) et élevé (4/5).

Plusieurs révisions de l'index pronostique international (IPI) ont été proposées pour les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) après l'introduction du rituximab.

Des adaptations ont été proposées, notamment le score IPI stratifié selon l'âge, aaIPI (age adjusted IPI) ne prenant en compte que les trois derniers items précédemment listés (Ann Arbor, ECOG et LDH). Ce score mis en place pour les patients de moins de 60 ans et ne tient pas non plus compte de la présence de l'atteinte extra-ganglionnaire. Il est plus simple d'utilisation en routine et sépare de façon efficace les jeunes patients en 4 groupes de risques de façon similaire à l'IPI.

D'autres variantes, telles que le score adapté au rituximab (R-IPI) et le NCCN-IPI(26) ont été développés .

Depuis 2007, en reprenant les mêmes variables de l'IPI, le r-IPI stratifie les patients en 3 groupes de risque : très bon pronostic (score 0), bon pronostic (score 1 et 2) et mauvais pronostic (score 3, 4 ou 5). Ainsi, les patients du groupe « très bon pronostic » présentent une OS à 4 ans de 94% alors qu'elle chute à 55% pour les patients de « mauvais pronostic » (27) .

Le score National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI) proposé en 2014 fut développé sur une cohorte de patients traités à l'ère du rituximab. Il utilise les mêmes facteurs de risques que l'IPI ou le R-IPI avec une catégorisation plus précise de l'âge et des LDH pour mieux apprécier l'augmentation du risque de mortalité associé à ces variables (26). Ce score allant de 0 à 8 permet de séparer les patients en 4 groupes de risques bien distincts.

En 2020 une large étude portant sur plus de 2000 patients a comparé les performances de ces 3 scores(28) . Cette étude montre que l'IPI reste bien discriminant pour séparer les patients même à l'ère du rituximab. Par ailleurs le NCCN-IPI semble être le score ayant les meilleures performances pronostiques. L'utilisation de l'IPI et de l'aaIPI en clinique est donc toujours largement acceptable.

Score pronostic	Nombre de facteurs	Proportion de patients	SSP à 5 ans	SG à 5 ans
IPI				
Faible	0 ou 1	34	81	88
Intermédiaire bas	2	23	67	76
Intermédiaire haut	3	23	58	67
Haut	4 ou 5	20	46	54
R-IPI				
Très bon	0	9	87	93
Bon	1 ou 2	48	74	81
Mauvais	3 à 5	43	53	61
NCCN-IPI				
Faible	0 ou 1	13	86	92
Intermédiaire bas	2 ou 3	41	75	84
Intermédiaire haut	4 ou 5	36	54	63
Haut	6 à 8	10	43	49

Tableau : Comparaison des 3 principaux scores pronostiques. Adapté de Sehn et al(1) , d'après les données de Ruppert et al. (28).

Il apparaît cependant de plus en plus souvent que les patients porteurs d'un même score selon cet index peuvent avoir des pronostics différents(29)

Par ailleurs, aucun de ces scores ne permet d'identifier de sous-groupe de patients à très haut risque, notamment les patients réfractaires primaires ou qui rechutent précocement.

Enfin, ces scores ne sauraient résumer en totalité la grande hétérogénéité biologique des LBDGC qui a une grande importance pour pouvoir mieux apprécier le pronostic des patients au diagnostic. En effet, de nombreux facteurs biologiques ont un intérêt pour estimer le pronostic des patients.

Toutefois, ces indices pronostiques ne tiennent pas compte des aberrations moléculaires liées aux lymphomes qui provoquent des maladies à haut risque particulièrement agressives, telles que les cellules d'origine, les DLBCL à cellules B activées, les réarrangements des gènes MYC et/ou BCL2 et/ou BCL6 ou les lymphomes à double expression (30).

Outre les scores pronostiques préalablement établis, d'autres données socio-démographiques, cliniques et paracliniques ont été étudiées pour évaluer leur valeur pronostique :

La monocytose : Il est bien connu que l'immunité adaptative de l'hôte et le microenvironnement tumoral jouent un rôle important dans la pathogenèse du lymphome(31)

une étude menée sur les patients du Centre de Cancer M. D. Anderson (MDACC) a évalué un nouveau score basé sur le taux lymphocytes et le taux de monocytes, ils ont conclus que ce score est un outil utile pour stratifier davantage les patients atteints de DLBCL ayant des scores d'IPI similaires et peut aider à identifier ceux qui pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif ou de thérapies alternatives(32).

Au cours de notre analyse, nous n'avons pas trouvé une association significative entre les différentes classes du score IPI et l'obtention d'une RC. Alors que la monocytose supérieure à 1000 /mm3 et la présence d'une masse bulky sont des facteur pronostic dans notre série.

Le ki67 : L'index de prolifération Ki67 n'a pas d'impact pronostique robuste en analyse univariée. Certaines études ont montré une maladie plus agressive en cas d'index de prolifération augmenté (33) mais d'autres travaux ont infirmé ces résultats (34).

Le taux d'albumine : Des études antérieures ont montré que l'albumine au moment du diagnostic pouvait être utilisée pour prédire les résultats chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) (35) .

VII.3 Nouveaux facteurs pronostics :

Outre les scores pronostiques préalablement établis, d'autres données socio-démographiques, cliniques et paracliniques ont été étudiées pour évaluer leur valeur pronostique :

VII.3.1 La tomographie à émission de positons (TEP) marquée au 18fluorodésoxyglucose (18FDG) :

La TEP-TDM est plus sensible que la TDM seule pour le « staging » initial de la maladie (36). Les atteintes extra ganglionnaires sont retrouvées plus souvent par la TEP-TDM, notamment dans la moelle osseuse, le foie, le péritoine ou la rate(37) .

Plusieurs études se sont intéressées aux résultats du PET SCAN initial, comme facteur prédictif de réponse.

Le volume métabolique tumoral total, déterminé par TEP-TDM lors de la stadification initiale, est un facteur pronostique majeur et indépendant des facteurs pronostiques classiques (38) : plus il est élevé, plus la survie sans progression et la survie globale sont réduites. Ainsi, un volume métabolique tumoral total important isole un groupe de patients à haut risque de rechutes, qui peuvent nécessiter une thérapie plus agressive (39) .

La TDM-TDM au bilan d'extension initial est un bon outil pronostique. En effet plus le nombre de sites extra ganglionnaires augmente, plus le risque d'échec du traitement est élevé. Pour une étude de 2015 portant sur 443 sujets, la PFS à 3 ans pour les patients présentant quatre ou plus atteintes extranodales est de 25 % contre 79 % pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire exclusive(40) .

De plus, les sites extranodaux associés à une plus mauvaise PFS et OS incluant l'atteinte ostéomédullaire, pleurale ou gynécologique, sont également mieux mis en évidence par la TEP-TDM que par la TDM seule (41) .

la TEP-TDM au 18F-FDG est recommandée dans le bilan initial des LBDGC par les recommandations de 2015 de l'ESMO et de la SFMN de 2018 pour le staging initial, pour la recherche de sites à biopsier(42) , (43) .

La TEP scanner est aussi utile dans le suivi du patient, avec une indication à la réaliser après 2 ou 4 cycles de chimiothérapie afin de juger de la chimiosensibilité du LBDGC et d'en adapter le traitement si besoin (44). Pour cela, il faut évaluer la différence de signal entre l'imagerie initiale et l'imagerie en cours de traitement et utiliser l'échelle de Deauville (annexe 10).

A ce stade, la TEP scanner identifie plus précocement les patients non répondeurs ; ainsi, une tumeur peu chimiosensible sera de plus mauvais pronostic (45).

Enfin, la TEP scanner peut se réaliser en fin de traitement pour évaluer l'efficacité du traitement ou en cas de suspicion clinique de rechute de la maladie (46).

Dans notre série, l'absence d'évaluation systématique de la maladie par un examen TEP (initialement et à 2 cures de traitement), est la principale limite de notre étude.

Le TEP-scanner n'a pas été réalisé systématiquement dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non disponibilité dans notre région, nous l'avons réservé à l'évaluation thérapeutique, surtout quand les résultats scannographiques ne sont pas concluants.

VII.3.2 Le profil génétique :

Le LBDGC est une maladie hautement hétérogène sur le plan des altérations génétiques avec de nombreuses mutations, anomalies du nombre de copies et variants de structure. L'ampleur de cette complexité a pu être révélée par l'avènement du séquençage nouvelle génération ayant rendu possible la réalisation d'études génomiques sur de très grandes cohortes de patients (47) , (48) , (49) , (14). Le LBDGC est une des hémopathies les plus riches en mutations génétiques.

Au début des années 2000, devant la grande variabilité de réponse au traitement des patients porteurs de LBDGC, les cliniciens et les scientifiques se sont intéressés à l'hétérogénéité moléculaire de ce lymphome. Ceci afin de mieux comprendre les raisons pour lesquelles une tumeur d'aspect morphologique et de phénotype immunohistochimique semblable pouvait parfois régresser sous immunochimiothérapie ou alors ne pas y être sensible.

Le développement de la cytogénétique, de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence d'autres facteurs pronostiques, notamment :

En fonction de leur cellule d'origine, GC ou ABC, les LBDGC diffèrent en termes d'altération chromosomique, de voies cellulaires activées et donc de mécanique pathogénique et de façon plus générale en termes de pronostic : les formes avec un phénotype de centre germinatif ([CG], de bon pronostic) et les formes de phénotype activé ([ABC] de mauvais pronostic) (50) , (51) .

En effet, le sous type-ABC est associé à une survie inférieure par rapport au sous-type GCB (SG à 5 ans de 60% pour les GC vs 35% pour les ABC) (52) , (53).

L'étude des profils d'expression génomique est onéreuse, non standardisée, et réservée à la recherche.

Compte tenu de l'impact pronostique du phénotype ABC/GCB, plusieurs profils immunohistochimiques ont été proposés comme prédicteurs du profil génétique.
L'algorithme de Hans (51) est le plus fréquemment utilisé et propose de classer les tumeurs en fonction de l'expression protéique de Bcl-6, CD10 et MUM1 (annexe 6). Cependant, leurs correspondances avec le profil d'expression génique ne sont pas toujours exactes (54), et certaines études n'ont pas retrouvé la corrélation pronostique (55) , (56) , (57)

Cependant, la corrélation entre le profil d'expression génique et les algorithmes immunohistochimiques n'est pas parfaite et le score de Hans concorde seulement à 86% avec le profil d'expression génique (58).
L'utilisation de la classification des LDGCB en fonction de la cellule d'origine (GCB, ABC) est courante pour orienter l'utilisation de certains traitements, mais ses avantages cliniques n'ont pas encore été confirmés (59).
Dans notre série le CD10 était exprimé dans 11.8 % des cas, le Bcl6 dans 19,6% des cas et le MUM1 dans 26.8% des cas. En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le phénotype activé a été trouvé dans 54,9% des cas et le phénotype Centro germinatif ne représentait que 40,5 % des cas, ce qui est discordant à la littérature. Ceci peut être expliqué par le nombre réduit de notre échantillon (153 cas).

VII.3.3 Altérations de MYC, BCL2 et BLC6 :

Une autre approche est intéressante pour affiner le pronostic : la détermination d'altération d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur.

La recherche d'un réarrangement chromosomique impliquant les gènes MYC, BCL2 et BCL6 se fait par technique d'hybridation fluorescente in situ au diagnostic.

le gène MYC code pour un facteur de transcription qui régule de multiples mécanismes cellulaires essentiels (60). L'activation oncogénique de MYC joue un rôle important dans l'oncogenèse des LBDGC et sa mutation est retrouvée dans 10 à 15% des LBDGC (61) , (62) .
BCL2 est reconnu comme un facteur anti apoptotique important. On le retrouve dans l'ensemble des tissus du corps humain, excepté le CG car il est inhibé par BCL6 à l'état physiologique, ceci afin de maintenir un index apoptotique permanent, nécessaire au renouvellement des cellules B (63) ,(64).
BCL6 est un régulateur transcriptionnel clé dans l'initiation et le bon déroulement de la réaction du CG (65). BCL6 agit en réprimant l'expression d'un grand nombre de gènes dont l'effet serait délétère pour la maturation dans le CG.
La présence de translocations de MYC, BCL2 et/ou BCL6 (lymphomes double hit ou

triple hit) est associée à de fort taux de non réponse au traitement initial ainsi qu'à un haut risque de rechute précoce, avec un pronostic défavorable pour ces patients (SG médiane de 8 mois pour les patients réfractaires ou en rechute) (66) .

La surexpression des protéines MYC et BCL2 en immunohistochimie (seuils fixés à 40% et 50% des cellules tumorales respectivement) est retrouvée chez 34% des LBDGC et définit les lymphomes double-expresseur (67). Celle-ci confère un impact pronostic défavorable.

Selon les différentes études, la SG médiane des patients avec lymphome double/triple hit se situe à 12 mois ou moins (68),(69) , (70), (71).

Il semble que cet impact négatif sur le pronostic soit surtout présent lorsque le partenaire de translocation de MYC est un gêne d'immunoglobuline (69). ; au contraire, si le réarrangement se fait avec un gène non Ig, il n'y aura pas d'impact sur le pronostic (60) .

Par ailleurs les lymphomes double ou triple hit sont associés à un plus haut risque de rechute au niveau du système nerveux central (72) , (2).

30 à 50% des LBDGC surexpriment la protéine c-MYC (61) mais l'impact pronostique d'une surexpression de c-MYC en univarié reste débattu, même si elle semble être associée à un pronostic défavorable en cas de traitement par R-CHOP (73)(62) (61) (74)

VII.3.4 Perturbation du micro-environnement et lymphome B :

A côté de ces mécanismes génétiques, épigénétiques, intrinsèques à la cellule B, le développement et la progression d'un authentique lymphome B sont favorisés par l'interaction étroite des cellules B avec leur micro-environnement (ME) cellulaire et extra-cellulaire. Il a bien été démontré que le ME joue un rôle important dans la lymphomagénèse, mais également dans la survie des cellules lymphomateuses, la progression de la maladie ainsi que la résistance au traitement (75) , (76) , (77).

En effet, à travers des études à l'échelle de la cellule unique, il a été décrit un vaste ensemble très hétérogène de ME associés au LBDGC (78) .

VIII. Conclusion :

Les progrès thérapeutiques initiaux ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques, de définir pour chaque groupe pronostique thérapeutique un traitement standard optimal. Les formes résistantes au traitement initial restent néanmoins difficiles à identifier au moment du diagnostic.

Le score IPI est le facteur pronostique clinico-biologique le plus robuste et le plus reproductible actuellement connu dans les LBDGC.

D'autres facteurs pronostiques semblent compléter ou surpasser l'IPI chez les patients atteints de LDGCB, y compris les variables intrinsèques à la tumeur telles que la cellule d'origine et certaines anomalies génétiques (7)

Le R-CHOP reste le traitement de référence en première ligne dans la majorité des cas ; cependant, certaines alternatives existent mais leurs indications restent limitées à certaines situations.

Notre étude démontre qu'en plus des facteurs pronostiques préalablement validés, l'incrimination de nouveaux facteurs biologiques, radiologiques peut être utile pour améliorer les résultats de l'évolution des LBDGC.

Par ailleurs, des études de la biologie de la tumeur et de la génétique de l'hôte, une approche épidémiologique, la poursuite d'essais thérapeutiques, demeurent des enjeux importants pour une meilleure compréhension ainsi qu'une optimisation des résultats thérapeutiques.

L'ensemble de ces données doivent être confirmées sur des cohortes plus larges.

IX. Recommandations :

A travers cette étude, nous pouvons conclure que :

- Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé.

- Plus des deux tiers des patients consultent au-delà de 3 mois depuis l'apparition des symptômes, et deux tiers des patients arrivent à un stade avancé de la maladie ce qui retentit négativement sur le pronostic de la maladie.

- Plus que la moitié des patients comptent parmi les groupes pronostiques défavorables à leur admission.

- Les LBDGC réfractaires représentent un défi thérapeutique majeur. Ceci est accentué par la non disponibilité de nouvelles thérapeutiques ciblées et de la difficulté d'accès à l'autogreffe de CSH.

- La non disponibilité du TEP-scanner pour l'évaluation initiale et après traitement constitue la principale limite de notre étude.

- La SG dans notre série est similaire aux séries internationales.

A la lumière de ces données, et afin d'améliorer la PEC de nos patients, nous proposons de :

- Inciter au diagnostic précoce de la maladie, en utilisant tous les moyens possibles pour sensibiliser la population (campagnes de sensibilisation, médias…), mais également les praticiens de santé par la biopsie de toute adénopathie suspecte.

- Réaliser un bilan d'extension optimal, en insistant sur la nécessité de mettre à notre disposition une unité TEP-scanner dans notre structure hospitalière.

- Agir dans le sens du raccourcissement du circuit du malade pour pallier au retard de prise en charge au sein du service ainsi que les autres services inclus dans le circuit (radiologie , laboratoire d'analyse médicale) .

- Suivre une prise en charge unifiée des patients basée sur les groupes pronostiques et les résultats thérapeutiques obtenus.

- Eclairer les patients et leurs familles sur la pathologie et le bénéfice du traitement et l'intérêt du respect des dates et horaires des rendez-vous de consultation, ce qui diminuera le nombre de perdus de vue.

- Mettre en place une stratégie thérapeutique optimale basée sur des essais cliniques et adaptée aux conditions locales.

- Multiplier les études prospectives pour mieux caractériser notre population et déterminer ses besoins.

X. Résumé :

Introduction :

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent près d'un tiers des lymphomes non hodgkiniens, il se définit comme une prolifération de cellules lymphoïdes de taille intermédiaire à grande, avec un noyau de taille égale ou supérieure à celle d'un noyau de macrophage, au moins deux fois supérieure à celle d'un lymphocyte. Au début des années 2000, l'arrivée du Rituximab a modifié le pronostic des patients, démontrant une amélioration de la survie des patients quels que soient l'âge et les facteurs pronostiques initiaux.

Objectif :

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer les différents marqueurs clinico-biologiques comme facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique au RCHOP dans le lymphome B diffus à grande cellule.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie au CHU Hassan II de Fès, portant sur une série hospitalière. Cette étude est étalée sur 4 ans, de Janvier 2018 à Juin 2021. Les critères d'inclusion de nos patients sont l'âge supérieur à 15 ans, un lymphome B diffus à grande cellules confirmé par un examen histologique, traité par le protocole RCHOP, et une évolution d'au moins 12 mois du début de la prise en charge. Les données sont recueillies à partir des dossiers hospitaliers, et saisies sur un fichier Excel. Ces données concernent les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques histologiques, biologiques et radiologiques de la maladie, ainsi que les aspects évolutifs de la maladie. L'analyse est réalisée avec le logiciel SPSS. Il s'agit d'une analyse univariée et multivariée à la recherche des déterminants de l'évolution, avec une modélisation par régression logistique simple en admettant un $p \leq 0,05$.

Résultats :

Le nombre de patients est de 153, la moyenne d'âge est de 56,16 ans, avec un écart-type +/- 16,81 ans. Le sex-ratio F/H est de 1,12. Soixante et onze patients présentent un syndrome tumoral, fait principalement d'adénopathies périphériques. Cinquante-trois pour cent des patients présentent des symptômes B. Selon la classification d'Ann-Arbor : 61 % des patients avaient un stade étendu (III – IV) contre 39% qui avaient un stade localisé (I –II).

Le score IPI était faible dans 25,5 %, faible intermédiaire dans 36,6 %, élevé intermédiaire dans 36,8 %, et élevé dans 11,2 %. L'évolution était marquée par un taux de bonne réponse thérapeutique de 64 %. La survie globale à 2 ans est de 77 %.

Pour expliquer cette évolution, nous avons étudié les différents paramètres (caractéristiques cliniques, anomalies de la numération formule sanguine, taux des lactates déshydrogénases, albuminémie, syndrome inflammatoire) comme facteurs influençant la réponse, en prenant en compte d'autres facteurs comme l'âge, le stade de la maladie, la localisation de la maladie, le retard diagnostique.
Au terme de cette analyse, nous avons trouvé que la présence d'une masse Bulky, la monocytose ainsi que le stade localisé au début de la maladie sont des paramètres significativement associés à un taux de rémission plus élevé.

En analyse multivariée, une association a été retenue entre la présence de la monocytose, le délai de diagnostic et la bonne réponse au protocole RCHOP.

Conclusion :

Le lymphome diffus à grande cellules B est le lymphome le plus fréquent. Des avancées extrêmement importantes ont été obtenues dans l'identification des caractéristiques dotées d'une valeur pronostique. Notre étude a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs, permettant d'améliorer le pronostic de cette pathologie. Ces résultats méritent et justifient l'approfondissement des recherches. Nous relevons, dans ce cadre, l'intérêt d'études multicentriques plus larges.

XI. Annexes

Annexe1 : Fiche d'exploitation :

IP : ……. Numéro dossier : …….

1-CIVILITE :

Nom : ……. Prénom : ……

Sexe : ¤homme 0 ¤femme 1 Age : …….

Profession : ¤Public 0¤Privé 1¤Elève/étudiant 2 ¤Paysans 3 ¤Sans profession4

Ramed : 1

Mutualiste : 2

Lieu Habitation ¤Urbain 0 ¤Rural 1

2-DONNEES CLINIQUES

2-1Antécédents :

¤ HTA OUI 1 NON 0 ¤ Diabète OUI 1 NON 0 ¤ obésité OUI 1 NON 0 ¤ manifestation CV

OUI 1 NON 0 Tabagisme chronique OUI 1 NON 0

IMC avant chimio : ……..

2-2Manifestation clinique :

Délai diagnostic : en mois

▪ signes généraux : ¤non 1 ¤oui 0

▪PS ¤ 0 ¤1 ¤2 ¤ 3 ¤4

Syndrome tumoral : ¤oui 1 ¤non0

Bulky : masse Sup à 7 cm : 1, Inf à 7cm : 0.

Si oui les signes de ce syndrome tumoral : ¤ ADP OUI 1 NON 0 ¤SMG OUI 1 NON 0

Organes atteints scanographiques¤ Oui 1 ¤ Non0

Si oui lesquels :

Os OUI 1 NON 0 Poumon OUI 1 NON 0 Cutané OUI 1 NON 0 Rate OUI 1 NON 0

Foie OUI 1 NON 0 Rein OUI 1 NON 0 Surrénal OUI 1 NON Oropharynx OUI 1 NON 0

Pleurale OUI 1 NON 0 moelle OUI 1 NON 0 Estomac OUI 1 NON 0 Intestin OUI 1 NON 0

Pancréas OUI 1 NON 0

3 PARACLINIQUE

3-1 Syndrome inflammatoire :

NFS : ¤ Anémie OUI 1 NON 0 Thrombopénie OUI 1 NON 0 Neutropénie OUI 1 NON 0

Lymphopénie OUI 1 NON 0 monocytose OUI 1 NON 0

VS : ¤normale 0 ¤augmentée 1

CRP : ¤normale 0 ¤augmentée 1

EPP : ¤normale 0 ¤syndrome inflammatoire 1

LDH : ¤ normal 0 ¤augmenté 1

B2 microglobuline ¤normal 0 ¤augmenté 1

3-2 SITE DE LA BIOPSIE :

ADP 1 Gastrique 2 Colique 3 Cavum 4 Amygdale 5 Rénale 6

Osseuse 7 Pleurale 8 Bronchique 9 BOM 10 Rate 11 OUI 1 NON 0

Masse abdo 12 OUI 1 NON 0 cutané 13 OUI 1 NON 0 Masse médiastinale 14 OUI 1 NON 0 BIOPSIE STEREOSCOPIQUE 15

3-3TYPE HISTOLOGIQUE :

Centro germinatif 1 non centro-germinatif 2

3-4 IMMUNO MARQUAGE

¤CD20 1 ¤CD5 2 ¤CD10 3 ¤ CD234 CD30 5 CD79a 6

3-5 BILAN RADIOGRAPHIQUE

TDM CTAP :

¤InitialeOUI 1 NON 0

¤mois 4 OUI 1 NON 0

mois 6OUI 1 NON 0

mois 8 OUI 1NON 0

PET Scan : ¤début 1 ¤ fin 2 ¤ non réalisé0

4-CLASSIFICATION

4-1 Stade ann arbor :

STADE I 1 STADE II 2 STADE III 3 STADE IV 4

4-2 Facteurs mauvais pronostic : IPI 1 2 3 4 5

5-CONDUITE THERAPEUTIQUE

5-1Protocole thérapeutique 1ere lignée :

¤ RCHOP 3

Réponse à la 1 ère ligne : ¤Oui 1 ¤ Non 0 en cous 3

Réponse finale :

Rémission complète : oui non

Date :

Progression : oui non

Date :

Perdu de vue : oui non

Date :

Décès : oui non

Date :

Annexe 2 : Evaluation de l'état général

Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique

- 0 = activité normale sans restriction
- 1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
- 2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
- 3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
- 4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.
- 5 = décès

Annexe 3 : score pronostic IPI :

Caractéristique	Facteur de risque
Âge	> 60 ans
PS ECOG	2, 3 ou 4
LDH	> N
Atteinte extraganglionnaire	> 1
Stade Ann Arbor	III-IV

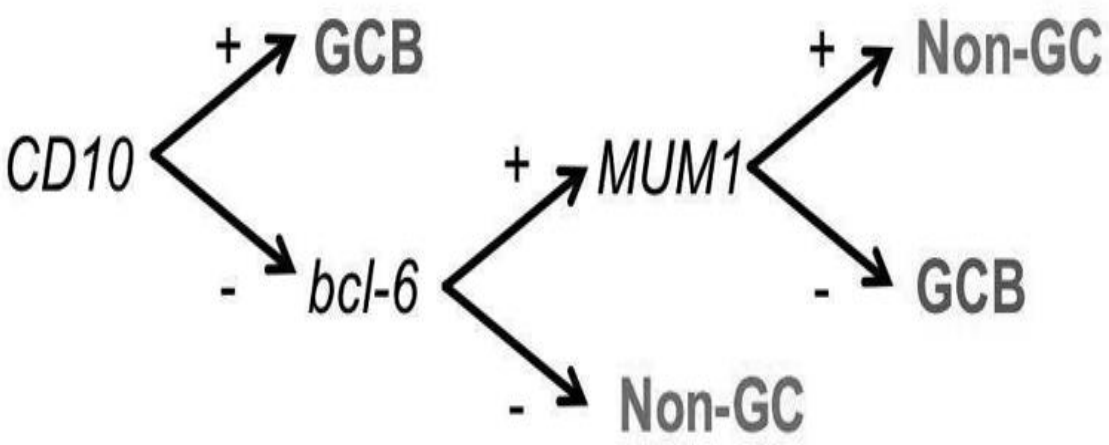
Annexe 4 : protocole R-CHOP-21 (J1-J22)

Rituximab	375 mg/m^2	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	J1
Doxorubicine	50 mg/m^2	J1
Vincristine	1,4 mg/m^2	J1
Prednisone	40 mg/m^2	J1 à J5 per os

Annexe 5 : score IPI adapté à l'âge :

Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables	
• Stade d'Ann Arbor	>2
• LDH	>Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥2

Annexe 6 : algorithme de HANS :



Annexe 7 : score NCCN-IPI :

NCCN-IPI	Score
Age (ans)	
>40 à ≤60	1
>60 à ≤75	2
>75	3
LDH, normalisées	
>1 à ≤3	1
>3	2
Stade Ann Arbor III-IV	1
Atteinte extra-nodale*	1
Performance status ≥2	1

Groupe de risque	Nombre de points
Faible	0 - 1
Intermédiaire faible	2 - 3
Intermédiaire haut	4 - 5
Haut	6 - 8

Annexe 8 : Classification OMS 2016 des lymphomes B à grandes cellules

Lymphome B diffus à grandes cellules, NOS

Variants morphologiques
- Centroblastique
- Immunoblastique
- Anaplasique
- Autres rares variants

Sous-types moléculaires
- Sous-type "Germinal center-B cell "
- Sous-type "Activated B cell"

Autres lymphomes B à grandes cellules

Lymphome B à grande cellules riche en cellules T/histiocytes
Lymphome B diffus à grandes cellules primitif du système nerveux central
Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif de type "jambe"
Lymphome B diffus à grandes cellules associé à l'EBV
Lymphome B diffus à grandes cellules associé à l'inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome B à grandes cellules avec réarrangement IRF4
Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (thymique)
Lymphome B à grande cellules intra-vasculaire
Lymphome B à grandes cellules ALK positif
Lymphome plasmablastique
Lymphome B diffus à grandes cellules HHV8 positif
Lymphome primitif des séreuses

Lymphomes B de haut grade

Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6
Lymphome B de haut grade, NOS

Lymphome B inclassable

Lymphome B inclassable, intermédiaire entre maladie de Hodgkin et lymphome B diffus à grandes cellules: lymphome "grey zone"

Annexe 9 : classification Ann ARBOR :

Classification de Ann-Arbor modifiée	
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
IV	Atteinte viscérale unique ou multiple avec ou sans atteinte ganglionnaire
Annotation	**Définition**
A	Absence de symptôme « B »
B	*Au moins un durant les 6 derniers mois parmi:* ▪ Perte de poids > 10 % ▪ Fièvre persistante ou récurrente inexpliquée ▪ Sueurs nocturnes
X	Bulky (masse de grand axe >10cm ou >1/3 du médiastin
E	Extension extralymphatique par contiguïté

Annexe 10 : Echelle de Deauville en 5 points permettant une évaluation de la réponse métabolique au traitement du LBDGC (79)

Score	Résultat TEP-FDG	Catégorie
1 : Absence de fixation supérieure au bruit de fond	TEP-FDG négative	**1** réponse métabolique complète
2 : Fixation < au médiastin	TEP-FDG négative	**1** réponse métabolique complète
3 : Fixation > médiastin mais < foie. Si la fixation du compartiment sanguin du médiastin est >= à celle du foie, l'activité de la lésion doit être comparée à la fixation hépatique. Fixation de la lésion < fixation hépatique = score 2 Fixation de la lésion >= fixation hépatique = score 3	TEP-FDG négative	**1** réponse métabolique complète
4 : Fixation modérée comparée à la fixation du foie	TEP-FDG positive	**2** réponse métabolique partielle
5 : Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie	TEP-FDG positive	**3** absence de réduction significative de l'absorption ou apparition de nouvelles lésions.

Score 1, 2 ou 3 = TEP-FDG négative
Score 4, 5 fixation supérieure à la fixation du foie = TEP-FDG positive

XII. Bibliographie :

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa

2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 4 mars 2021;384(9):842-58.

3. Masson E. Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1045076/cancer-incidence-in-france-over-the-1980?2012-peri

4. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. août 1998;16(8):2780-95.

5. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 12 nov 2016;66(6):443-59.

6. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 22 nov 2011;105(11):1684-92.

7. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=pronostic%20lymphome%20B%20diffus%20%C3%A0%20grande%2

0cellules&source=search_result&selectedTitle=1~122&usage_type=default&display_rank=1

8. SH S, E C, NL H, ES J, SA P, H S, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017

9. Alcantara M, Huynh T. Diffuse large B-cell lymphoma. Hématologie. mars 2016;22(2):159-66.

10. Bosly A, Delos M, Michaux L. Lymphomes diffus à grandes cellules B. EMC - Hématologie. janv 2007;2(3):1-14.

11. Sci-Hub | Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes | 10.1016/j.mednuc.2009.05.004 [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.mednuc.2009.05.004

12. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 24 janv 2002;346(4):235-42.

13. El Hussein S, Shaw KRM, Vega F. Evolving insights into the genomic complexity and immune landscape of diffuse large B-cell lymphoma: opportunities for novel biomarkers. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. déc 2020;33(12):2422-36.

14. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 12 avr 2018;378(15):1396-407.

15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2010;28(14):2373-80.

16. Dubois S, Tesson B, Mareschal S, Viailly PJ, Bohers E, Ruminy P, et al. Refining diffuse large B-cell lymphoma subgroups using integrated analysis of molecular profiles. EBioMedicine. 21 oct 2019;48:58-69.

17. Huang S, Nong L, Wang W, Liang L, Zheng Y, Liu J, et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. Diagn Pathol. 17 juill 2019;14:81.

18. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 27 nov 2008;359(22):2313-23.

19. Reddy NM, Greer JP, Morgan DS, Chen H, Park SI, Richards KL. A phase II randomized study of lenalidomide or lenalidomide and rituximab as maintenance therapy following standard chemotherapy for patients with high/high-intermediate risk diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia. janv 2017;31(1):241-4.

20. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Med Sci. 30 janv 2021;9(1):5.

21. Belgian Cancer Registry — Les chiffres du cancer [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: http://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer

22. Non-Hodgkin lymphoma statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma

23. Dhakal P, Chen B, Giri S, Vose JM, Armitage JO, Bhatt VR. Effects of center type and socioeconomic factors on early mortality and overall survival of diffuse large B-cell lymphoma. Future Oncol. juin 2019;15(18):2113-24.

24. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol. déc 2015;39(6):1103-12.

25. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 30 sept 1993;329(14):987-94.

26. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 6 févr 2014;123(6):837-42.

27. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 1 mars 2007;109(5):1857-61.

28. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. Blood. 4 juin 2020;135(23):2041-8.

29. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 23 sept 2010;116(12):2040-5.

30. Toward a New Molecular Taxonomy of Diffuse Large B-cell Lymphoma - PubMed [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616477/

31. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med. 27 nov 2008;359(22):2313-23.

32. Batty N, Ghonimi E, Feng L, Fayad L, Younes A, Rodriguez MA, et al. The Absolute Monocyte and Lymphocyte Prognostic Index for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Receive R-CHOP. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 1 févr 2013;13(1):15-8.

33. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, Spier CM, Braziel RM, Banks PM, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. Blood. 15 mars 1994;83(6):1460-6.

34. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA, Stansfeld AG. The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. J Pathol. mars 1988;154(3):223-35.

35. Wei Y, Wei X, Huang W, Song J, Zheng J, Zeng H, et al. Albumin improves stratification in the low IPI risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Int J Hematol. mai 2020;111(5):681-5.

36. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 sept 2014;32(27):3048-58.

37. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 - PubMed [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452219/

38. Vercellino L, Cottereau AS, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. Blood. 16 avr 2020;135(16):1396-405.

39. Al Tabaa Y, Tout M, Casasnovas O, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, et al. Le volume métabolique initial influence l'exposition au rituximab et la survie dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Médecine Nucl. 1 mai 2017;41(3):144.

40. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. Am J Hematol. nov 2015;90(11):1041-6.

41. El-Galaly T, Cheah CY, Hutchings M, Sehn LH, Savage KJ, Hansen JW, et al. Female patients with DLBCL and involvement of the reproductive organs have poor outcomes and markedly increased risk of CNS relapse with R-chop(-like) therapy. Hematol Oncol Online. 2015;33(Supplement S1):209.

42. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Nievelstein RAJ. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2014;41(3):565-74.

43. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Bull Cancer (Paris). mars 2019;106(3):262-74.

44. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. FDG-PET–driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. Blood. 14 sept 2017;130(11):1315-26.

45. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 7 juill 2011;118(1):37-43.

46. Kong Y, Qu L, Li Y, Liu D, Lv X, Han J. Predictive Significance of a New Prognostic Score for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Interim-Positron Emission Tomography Findings. Medicine (Baltimore). févr 2016;95(6):e2808.

47. Reddy A, Zhang J, Davis NS, Moffitt AB, Love CL, Waldrop A, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cell. 5 oct 2017;171(2):481-494.e15.

48. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. Nat Med. mai 2018;24(5):679-90.

49. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell. 13 avr 2020;37(4):551-568.e14.

50. Masson E. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/229744/classification-histopathologique-immunologique-cyt

51. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 1 janv 2004;103(1):275-82.

52. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 20 juin 2002;346(25):1937-47.

53. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood. 20 févr 2014;123(8):1214-7.

54. Rayman N, Lam KH, van der Holt B, Koss C, Veldhuizen D, Budel LM, et al. Prognostic relevance of immunohistochemical subclassification of diffuse large B-cell lymphoma in two prospective phase III clinical trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. févr 2011;11(1):23-32.

55. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Blood. 5 mai 2011;117(18):4836-43.

56. Gu K, Weisenburger DD, Fu K, Chan WC, Greiner TC, Aoun P, et al. CELL-OF-ORIGIN FAILS TO PREDICT SURVIVAL IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA TREATED WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. Hematol Oncol. sept 2012;30(3):143-9.

57. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 nov 2011;29(31):4079-87.

58. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical Methods for Predicting Cell of Origin and Survival in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab. J Clin Oncol. 10 janv 2011;29(2):200-7.

59. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2017;35(22):2515-26.

60. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. Blood. 26 nov 2015;126(22):2466-74.

61. Karube K, Campo E. MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. Semin Hematol. avr 2015;52(2):97-106.

62. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Haematologica. oct 2013;98(10):1554-62.

63. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 24 mai 2018;131(21):2307-19.

64. Ci W, Polo JM, Cerchietti L, Shaknovich R, Wang L, Yang SN, et al. The BCL6 transcriptional program features repression of multiple oncogenes in primary B cells and is deregulated in DLBCL. Blood. 28 mai 2009;113(22):5536-48.

65. Hatzi K, Melnick A. Breaking bad in the germinal center: how deregulation of BCL6 contributes to lymphomagenesis. Trends Mol Med. juin 2014;20(6):343-52.

66. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission - PubMed [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475457/

67. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. Lancet Oncol. nov 2015;16(15):e555-67.

68. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. Blood. 5 mai 2016;127(18):2182-8.

69. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol. 2019;37(35):3359-68.

70. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood Rev. mars 2017;31(2):37-42.

71. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. Blood. 3 mai 2018;131(18):2060-4.

72. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. sept 2014;166(6):891-901.

73. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 21 mars 2013;121(12):2253-63.

74. Zhou M, Wang J, Ouyang J, Xu J yan, Chen B, Zhang Q guo, et al. MYC protein expression is associated with poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with RCHOP chemotherapy. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. juill 2014;35(7):6757-62.

75. Serganova I, Chakraborty S, Yamshon S, Isshiki Y, Bucktrout R, Melnick A, et al. Epigenetic, Metabolic, and Immune Crosstalk in Germinal-Center-Derived B-Cell Lymphomas: Unveiling New Vulnerabilities for Rational Combination Therapies. Front Cell Dev Biol. 7 janv 2022;9:805195.

76. Verdière L, Mourcin F, Tarte K. Microenvironment signaling driving lymphomagenesis. Curr Opin Hematol. juill 2018;25(4):335-45.

77. Lamaison C, Tarte K. Impact of B cell/lymphoid stromal cell crosstalk in B-cell physiology and malignancy. Immunol Lett. 1 nov 2019;215:12-8.

78. Steen CB, Luca BA, Esfahani MS, Azizi A, Sworder BJ, Nabet BY, et al. The landscape of tumor cell states and ecosystems in diffuse large B cell lymphoma. Cancer Cell. 11 oct 2021;39(10):1422-1437.e10.

79. admin. TEP au FDG [Internet]. Lymphoma Care. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/tep-au-fdg/