



République Algérienne Démocratique Et Populaire  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique  
Université Constantine 3 – Salah BOUBNIDER  
Faculté De Médecine  
Département de Médecine



THESE de doctorat  
En vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

**EVALUATION DE L'IMPACT PRONOSTIC DES RATIOS HEMATIMETRIQUES  
DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS DIFFUS A GRANDES  
CELLULES B DE L'ADULTE TRAITÉS PAR PROTOCOLE R-CHOP 21 :  
Étude prospective multicentrique Est, Centre, Ouest.**

Présenté par le Docteur

**SID AHMED Mohamed**

**Maitre-assistant en Hématologie**

Hôpital Militaire Régional Universitaire Commandant Abdelali Benbaatouche - Constantine

**JURY :**

<b>Pr. NEKKAL Salim</b>	Hématologie - Faculté de médecine d'Alger	<b>Président</b>
<b>Pr. BELAKEHAL Salah Eddine</b>	Hématologie - Faculté de médecine d'Alger	<b>Rapporteur</b>
<b>Pr. BENAKLI Malek</b>	Hématologie - Faculté de médecine d'Alger	<b>Membre</b>
<b>Pr. BOUSSOUF Nadir</b>	Épidémiologie et médecine préventive - Faculté de médecine de Constantine	<b>Membre</b>
<b>Pr. YAFOUR Nabil</b>	Hématologie - Faculté de médecine d'Oran	<b>Membre</b>
<b>Pr. TALBI Faiza</b>	Hématologie - Faculté de médecine d'Alger	<b>Membre</b>

**Soutenance publique, le 20 Juillet 2025**

**Année universitaire 2024 - 2025**

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au **Pr BELAKEHAL Salah Eddine**, mon professeur et mon directeur de thèse, pour sa confiance ; son accompagnement attentif et ses conseils avisés tout au long de ce travail. Son expertise, sa rigueur scientifique et sa disponibilité ont été des atouts majeurs dans la conduite et l'aboutissement de ce travail.

Je remercie chaleureusement **Pr NEKKAL Salim**, président du jury, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette soutenance ainsi que pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Mes remerciements les plus sincères vont également aux membres du jury : **Pr BENAKLI Maledek**, **Pr BOUSSOUF Nadir**, **Pr Yafour Nabil** et **Pr Talbi Faiza** pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour la qualité de leurs remarques ; leur bienveillance et leurs contributions enrichissantes.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une **étude multicentrique** dont la réalisation n'aurait été possible sans la collaboration et le soutien précieux de plusieurs services hospitaliers. Je tiens à remercier tout particulièrement le **service d'hématologie / HMRU d'Oran** ainsi que **Dr Ghassoul** et **Dr Baghdad** pour leur implication active et leur disponibilité. Ma reconnaissance va également au **service d'anatomie pathologique / HMRUO** et en particulier à **Dr Madeoui** pour sa collaboration efficace et son engagement.

Je remercie sincèrement le **service d'hématologie de l'HCA**, représenté par **Dr Djillali**, **Dr Sahraoui**, **Dr Belateche**, **Dr Otsmane**, **Pr Talbi** et **Pr Bachiri** pour leur précieuse collaboration. Ainsi le **service d'anatomie pathologique / HCA** notamment **Dr Ramedani** pour son accompagnement rigoureux.

J'adresse également mes remerciements à l'**ensemble du personnel médical et paramédical de l'HMRUC** et plus particulièrement au **service d'hématologie** pour leur disponibilité et leur collaboration efficace. Une mention spéciale au **Pr Guassemia** et **Dr Kelkoul** du service d'anatomie pathologique pour leur soutien continu et leur disponibilité tout au long du projet.

À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail, je témoigne ma plus sincère reconnaissance.

## **DEDICACES**

### **À mes chers parents,**

Merci pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux et votre soutien constant. Vous avez été mes premiers repères et ma force tout au long de ce parcours. Je vous adresse toute ma gratitude et mon respect le plus profond pour tout ce que vous avez accompli pour moi.

### **À mes beaux-parents,**

Merci pour votre accueil chaleureux, votre bienveillance et votre appui indéfectible. Votre présence m'a été d'un grand réconfort. Recevez également mon profond respect et ma reconnaissance sincère.

### **À mon épouse,**

Il m'est difficile de trouver les mots à la hauteur de ce que tu représentes pour moi. Ta présence, ton amour, ta patience et ton engagement quotidien ont été bien plus qu'un soutien : tu as été ma lumière dans les moments sombres, mon équilibre dans les périodes d'incertitude et ma force lorsque je doutais. Merci pour ton écoute, tes sacrifices silencieux, ton encouragement inlassable et ton amour indéfectible. Cette réussite est aussi la tienne.

### **À mes enfants, Miral, Anes et Wael,**

Vos sourires, votre affection et votre innocence m'ont donné la force d'avancer chaque jour. Vous êtes ma plus belle source de motivation.

### **À mes frères (Mustapha, Athmane) et à ma sœur (Hakima),**

Merci pour votre appui, votre confiance et vos encouragements.

Une pensée toute particulière à mon frère **Athmane** pour son soutien constant, sa générosité et sa présence précieuse à chaque étape.

### **À mes amis,**

À **Mohamed Laziri**, pour son accompagnement fidèle depuis mon enfance.

À **Dr Sameur Mohamed, Dr Abbadi Mohamed Rafik, Dr Bouhadi Samir** pour leur disponibilité à toute heure, ses conseils et leur présence bienveillante.

À **Pr Zehnati Toufik**, pour ses encouragements, sa générosité de cœur et sa disponibilité exemplaire.

Merci pour votre amitié sincère et votre soutien remarquable.

## SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	I
DEDICACES .....	II
SOMMAIRE.....	III
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	XIX
LISTE DES TABLEAUX.....	XXVIII
LISTE DES FIGURES.....	XXXII
LISTE DES ANNEXES.....	XXXV
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 PROBLÉMATIQUE .....	4
1.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	7
1.2.1 OBJECTIF PRINCIPAL.....	7
1.2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES .....	7
2 DEFINITION.....	8
3 HISTORIQUE.....	8
4 EPIDEMIOLOGIE .....	9
4.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES MONDIALES .....	9
4.1.1 INCIDENCE ET PRÉVALENCE MONDIALE .....	9
4.1.2 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET SURVIE.....	9
4.2 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN ALGÉRIE .....	10
4.2.1 ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DU LDGCB EN ALGÉRIE.....	10
4.2.2 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE LDGCB EN ALGÉRIE .....	10
5 ÉTOIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DU LDGCB .....	11
5.1 ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ET PERSONNELS DE NÉOPLASIES .....	11
5.2 SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE .....	11
5.3 DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS .....	11
5.4 TRANSPLANTATIONS D'ORGANES .....	12
5.5 MALADIES AUTO-IMMUNES .....	12
5.6 TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.....	12
5.7 LES INFECTIONS VIRALES .....	12
5.7.1 VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) .....	12

5.7.2	HERPÈS VIRUS ASSOCIÉ AU SARCOME DE KAPOSI (KSHV/HHV8) .....	12
5.7.3	VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV) .....	12
5.7.4	VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC) .....	13
5.7.5	VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) .....	13
5.8	MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES .....	13
5.9	EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES .....	13
5.10	AUTRES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS .....	13
6	RAPPELS ANATOMO-HISTOLOGIQUES .....	13
6.1	FONCTIONNEMENT GÉNÉRAL DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	13
6.2	ORGANISATION DU SYSTÈME LYMPHOÏDE .....	14
6.3	LA RATE .....	14
6.4	LES GANGLIONS LYMPHATIQUES.....	15
6.5	LA NOTION DE « CELLULE D'ORIGINE » (CELL OF ORIGIN, COO) .....	15
7	PHYSIOPATHOLOGIE.....	16
7.1	MÉCANISMES INITIAUX DE LA PATHOGENÈSE DU LDGCB .....	16
7.2	ORIGINE CELLULAIRE ET PROFIL GÉNIQUE.....	18
7.3	ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES ET PATHOGÉNIE MOLÉCULAIRE .....	18
7.3.1	ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES RETROUVÉES DANS LES DLBCL DE TYPE GCB ET ABC .....	19
7.3.1.1	Modifications des gènes régulateurs de la chromatine et des histones .....	19
7.3.1.2	Dérégulation de BCL6 .....	19
7.3.1.3	Mécanismes d'évasion immunitaire .....	20
7.3.1.4	Mutations de FOXO1 .....	20
7.3.2	ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉES AU LDGCB TYPE GCB .....	20
7.3.2.1	Translocations impliquant BCL2.....	20
7.3.2.2	Translocations impliquant MYC .....	20
7.3.2.3	Mutations du gène EZH2 .....	21
7.3.2.4	Altérations de la voie Ga13.....	21
7.3.2.5	Mutations de TNFRSF14 .....	21
7.3.3	LÉSIONS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉES AU LDGCB TYPE ABC .....	21
7.3.3.1	Mutations impliquées dans la signalisation du BCR .....	21
7.3.3.2	Mutations du gène MYD88 .....	21

7.3.3.3 Inactivation du gène TNFAIP3 (A20) .....	21
7.3.3.4 Autres voies d'activation oncogénique .....	22
7.3.3.5 Blocage de la différenciation post-CG.....	22
7.3.3.6 Autres altérations génétiques fréquentes.....	22
<b>8 LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL (MET) DU LDGCB .....</b>	<b>22</b>
8.1 LES MACROPHAGES ASSOCIÉS AUX TUMEURS (TAM) .....	23
8.2 LES CELLULES MYÉLOÏDES SUPPRESSIVES (MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS : MDSC) .....	23
8.3 LES NEUTROPHILES ASSOCIÉS AUX TUMEURS (TAN) .....	24
8.4 LES FIBROBLASTES ASSOCIÉS AU CANCER (CAF) .....	24
8.5 LES PLAQUETTES.....	25
<b>9 CLASSIFICATION.....</b>	<b>26</b>
9.1 MORPHOLOGIQUE .....	26
9.2 IMMUNO-PHÉNOTYPIQUE.....	27
9.3 SELON L'ORIGINE CELLULAIRE (COO – CELL-OF-ORIGIN).....	28
9.3.1 ALGORITHME DE HANS .....	28
9.3.2 RT-MLPA .....	28
9.4 CLASSIFICATION OMS 2022.....	29
9.4.1 LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B, NOT OTHERWISE SPECIFIED (LDGCB, NOS) .....	29
9.4.2 LYMPHOME B À GRANDES CELLULES RICHE EN LYMPHOCYTES T ET EN HISTIOCYTES (THRLBCL) .....	30
9.4.2.1 DLBCL/HGBL avec réarrangements de MYC et BCL2 .....	30
9.4.2.2 Lymphome à grandes cellules B ALK-positif.....	30
9.4.2.3 Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement du gène IRF4.....	31
9.4.2.4 Lymphome B de haut grade avec anomalies du chromosome 11q .....	31
9.4.2.5 Granulomatose lymphomatoïde (lymphomatoid granulomatosis (LYG) .....	31
9.4.2.6 Lymphome diffus à grandes cellules B - EBV positif (LDGCB-EBV).....	31
9.4.2.7 Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique (CI-DLBCL).....	32
9.4.2.8 Lymphome B diffus à grandes cellules lié à une fibrose associée (FA-LBCL) .....	32

9.4.2.9	Lymphome B à grandes cellules associé aux épanchements (FO-LBCL : Fluid overload-associated large B-cell lymphoma) .....	32
9.4.2.10	Lymphome plasmablastique (PBL : Plasmablastic lymphoma).....	33
9.4.2.11	Lymphome B à grandes cellules primitif des sites immunoprivilégiés (IP-LBCL : Immune-Privileged Large B-Cell Lymphoma) .....	33
9.4.2.12	Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, type jambe (PCLBCL-LT : Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type).....	33
9.4.2.13	Lymphome B à grandes cellules intravasculaire (IVLBCL : Intravascular large B-cell lymphoma) .....	34
9.4.2.14	Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (PMBCL).....	34
9.4.2.15	Lymphome de la zone grise médiastinale (MGZL) .....	34
9.4.2.16	Lymphome à grandes cellules B de haut grade, NOS (High-Grade B-cell Lymphoma, HGBL not otherwise specified) .....	34
10	ASPECTS CLINIQUES .....	35
10.1	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	35
10.1.1	ADÉNOPATHIE PALPABLE .....	35
10.1.2	SYMPTÔMES B .....	35
10.1.3	DÉCOUVERTE FORTUITE D'UNE ADÉNOPATHIE À L'IMAGERIE .....	35
10.1.4	BIOPSIE NON-GANGLIONNAIRE ÉVOCATRICE D'UN LYMPHOME .....	35
10.1.5	ANOMALIES DE L'HÉMOGRAMME .....	35
10.1.6	MANIFESTATIONS INAUGURALES LIÉES À DES COMPLICATIONS.....	36
10.2	FORMES CLINIQUES .....	36
10.2.1	FORMES GANGLIONNAIRES.....	36
10.2.2	FORMES EXTRA GANGLIONNAIRES.....	36
10.2.2.1	LDGCB primitif gastro-intestinal .....	36
10.2.2.2	LDGCB primitif médiastinal (PMBL) .....	36
10.2.2.3	LDGCB primitif du système nerveux central.....	36
10.2.2.4	LDGCB primitif testiculaire .....	37
10.2.2.5	LDGCB primitif mammaire .....	37
10.2.2.6	LDGCB primitif osseux .....	37
10.2.2.7	LDGCB primitif surrénalien.....	37

10.2.2.8 LDGCB primitif thyroïdien .....	37
10.2.2.9 LDGCB primitif hépatique .....	38
10.2.2.10 LDGCB primitif cutané de type jambe (PCDLBCL-LT) .....	38
10.2.2.11 LDGCB primitif pulmonaire .....	38
10.2.3 FORMES CLINIQUES AVEC COMPLICATION EN LIEN AVEC LE LYMPHOME.....	38
10.2.3.1 Atteintes compressives liées à la masse tumorale .....	38
10.2.3.2 Manifestations paranéoplasiques .....	38
10.2.3.3 Manifestations thromboembolique .....	39
10.2.3.4 Complications métaboliques .....	39
10.2.3.4.1 Syndrome de lyse tumorale (SLT) .....	39
10.2.3.4.2 Hypercalcémie .....	39
10.2.3.4.3 Perturbation du bilan hépatique .....	39
11 DIAGNOSTIC POSITIF .....	39
11.1 CYTOPONCTION AVEC ÉTUDE CYTOLOGIQUE COUPLÉE OU NON À LA CMF .....	39
11.2 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE .....	40
11.2.1 TYPE DE PRÉLÈVEMENT .....	40
11.2.2 ÉTUDE HISTOLOGIQUE ET IMMUNOPHÉNOTYPIQUE .....	40
11.2.3 DÉTERMINATION DE L'ORIGINE CELLULAIRE .....	40
11.2.4 ANALYSE MOLÉCULAIRE COMPLÉMENTAIRE .....	40
12 ÉVALUATION INITIALE.....	41
12.1 ÉVALUATION CLINIQUE .....	41
12.2 EXPLORATION BIOLOGIQUE .....	41
12.3 ÉVALUATION CARDIAQUE .....	41
12.4 ÉVALUATION DE LA FERTILITÉ ET OPTIONS DE PRÉSERVATION .....	42
12.5 BILAN D'EXTENSION .....	42
12.5.1 LA TOMODENSITOMÉTRIE (TDM).....	42
12.5.2 LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS COUPLÉE À UNE TOMODENSITOMÉTRIE	42
12.5.3 BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE DE STADIFICATION .....	42
12.5.4 ATTEINTE SPLÉNIQUE.....	42
12.5.5 ATTEINTE HÉPATIQUE .....	43
12.5.6 BULKY .....	43

12.5.7 CLASSIFICATION ANN ARBOR.....	43
13 FACTEURS PRONOSTIQUES .....	44
13.1 FACTEURS PRONOSTIQUES HISTO-MORPHOLOGIQUES.....	44
13.2 FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES .....	44
13.2.1 L'ÂGE .....	44
13.2.2 LES SYMPTOMES B.....	45
13.2.3 LA MALADIE VOLUMINEUSE .....	45
13.2.4 L'ATTEINTE EXTRA-GANGLIONNAIRE.....	45
13.2.5 LE STADE DIFFUS .....	45
13.2.6 L'ATTEINTE SOUS DIAPHRAGMATIQUE GANGLIONNAIRE .....	45
13.2.7 LA RECHUTE PRÉCOCE .....	46
13.3 FACTEURS PRONOSTIQUES BIOLOGIQUES.....	46
13.3.1 LDH .....	46
13.3.2 LA B2-MICROGLOBULINE .....	46
13.3.3 L'INFILTRATION MÉDULLAIRE.....	46
13.3.4 LA VITAMINE D .....	46
13.3.5 LES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRES D'IMMUNOGLOBULINES (FLC) .....	46
13.3.6 LES CYTOKINES ET CHIMIOKINES .....	46
13.3.7 L'ADN TUMORAL CIRCULANT .....	47
13.3.8 LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES (LMR, NLR, PLR).....	47
13.3.8.1 Impact pronostic des ratios hématimétriques dans les pathologies tumorales .....	47
13.3.8.2 Impact pronostic des ratios hématimétriques dans les pathologies non tumorales ..	49
13.4 FACTEURS PRONOSTIQUES MÉTABOLIQUES (TEP-TDM) .....	51
13.5 FACTEURS PRONOSTIQUES MOLÉCULAIRES.....	52
13.5.1 ORIGINE CELLULAIRE (COO) .....	52
13.5.2 MARQUEURS PHÉNOTYPIQUES.....	52
13.5.3 FACTEURS GÉNÉTIQUES .....	52
13.5.3.1 Signatures mutationnelles .....	52
13.5.3.2 Classification moléculaire intégrée de Schmitz et al .....	53
14 LES SCORES PRONOSTIQUES.....	54
14.1 IPI (INDICE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL).....	54

14.2 IPI AA (IPI AJUSTÉ À L'ÂGE) .....	54
14.3 R-IPI (IPI RÉVISÉ) .....	54
14.4 NCCN-IPI (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - IPI) .....	54
14.5 E-IPI (ELDERLY IPI) .....	55
14.6 CNS-IPI.....	55
15 TRAITEMENT .....	56
15.1 TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE .....	56
15.1.1 ÉVOLUTION HISTORIQUE .....	56
15.1.2 LES FONDEMENTS DE L'INSTAURATION DU PROTOCOLE R-CHOP COMME TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE DU LDGCB .....	56
15.1.3 STRATÉGIES POUR AMÉLIORER LES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE PROTOCOLE R-CHOP	
15.1.3.1 Intensifier le traitement d'induction .....	57
15.1.3.2 L'ajout de nouveaux agents thérapeutiques ciblant des voies spécifiques de signalisation cellulaire impliquées dans l'oncogenèse des LDGCB .....	57
15.1.3.3 Maintenance après induction par R-CHOP .....	58
15.1.3.4 Optimisation des agents thérapeutiques anti-CD20.....	59
15.2 INDICATION THERAPEUTIQUE .....	60
15.2.1 RECOMMENDATIONS INTERNATIONNALES .....	60
15.2.1.1 LDGCB ganglionnaire (première ligne) .....	60
15.2.1.1.1 Selon le risque IPI.....	60
15.2.1.1.2 Selon le profil moléculaire .....	60
15.2.1.1.3 Selon le stade de la maladie.....	60
15.2.1.2 LDGCB extra ganglionnaire.....	61
15.2.1.3 Particularités de la prise en charge des patients âgés et/ou avec comorbidités .....	61
15.2.1.3.1 Patients âgés .....	61
15.2.1.3.2 Patients avec contre-indication aux anthracyclines .....	62
15.2.1.3.3 Prévention des fractures ostéoporotiques .....	62
15.2.1.3.4 Prévention du risque infectieux .....	62
15.2.1.4 Rôle de la radiothérapie (RT) de consolidation dans le LDGCB .....	62
15.2.1.5 Prophylaxie et risque de rechute dans le système nerveux central (SNC) .....	63

15.2.2 RECOMMANDATIONS NATIONALES.....	63
15.3 EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE .....	65
15.3.1 L'ÉVOLUTION DES CRITÈRES D'ÉVALUATION DANS LES LYMPHOMES .....	65
15.3.1.1 Harmonisation initiale (1999).....	65
15.3.1.2 Révision de 2007 par l'IWG.....	65
15.3.1.3 Critères de Lugano .....	65
15.3.2 ÉVALUATION DE LA RÉPONSE PAR TDM .....	67
15.3.3 ÉVALUATION DE LA RÉPONSE PAR TEP-TDM.....	67
15.3.3.1 TEP intermédiaire (après 2 ou 3 cycles) .....	67
15.3.3.2 TEP de fin de traitement.....	67
15.4 STRATÉGIES DE SURVEILLANCE DE LA CARDIOTOXICITÉ LIÉE AUX ANTHRACYCLINES AU COURS DU TRAITEMENT .....	67
16 SUIVI POST-THERAPEUTIQUE .....	68
16.1 FRÉQUENCE DES CONSULTATIONS DE SUIVI.....	68
16.2 EXAMENS BIOLOGIQUES RECOMMANDÉS LORS DU SUIVI.....	68
16.3 SURVEILLANCE PAR IMAGERIE.....	68
16.4 GESTION CLINIQUE DES RECHUTES DU LDGCB .....	68
17 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LDGCB EN RECHUTE ET RÉFRACTAIRE (LDGCB R/R) .....	68
17.1 PATIENTS ÉLIGIBLES À L'ASCT .....	69
17.2 PATIENTS NON ÉLIGIBLES À L'ASCT .....	69
17.2.1 CHIMIOTHÉRAPIE ASSOCIÉE À UNE IMMUNOTHÉRAPIE .....	69
17.2.2 NOUVEAUX ANTICORPS MONOCLONAUX.....	70
17.2.2.1 Obinutuzumab .....	70
17.2.2.2 Tafasitamab .....	70
17.2.2.3 Anticorps conjugués "antibody-drug conjugate (ADC)" .....	70
17.3 TRAITEMENT DE TROISIÈME LIGNE .....	70
17.3.1 LES CAR T-CELLS .....	70
17.3.2 TRANSPLANTATION ALLOGÉNIQUE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏTIQUES .....	71
17.4 NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES .....	71
17.4.1 ANTICORPS SPÉCIFIQUES .....	71

17.4.2 INHIBITEURS DE CHECKPOINTS .....	71
17.5 INHIBITEURS CIBLANT SPÉCIFIQUEMENT CERTAINES VOIES DE SIGNALISATION .....	72
17.6 AUTRES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES .....	73
18 PATIENTS ET MÉTHODES .....	74
18.1 TYPE D'ÉTUDE .....	74
18.2 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ.....	74
18.2.1 CRITÈRES D'INCLUSION.....	74
18.2.2 CRITÈRES DE NON-INCLUSION .....	75
18.2.3 CRITÈRES D'EXCLUSION APRÈS INCLUSION .....	76
18.3 CRITÈRES DE JUGEMENT .....	76
18.3.1 CRITÈRE DE JUGEMENT MAJEUR .....	76
18.3.2 CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRE.....	76
18.4 MÉTHODES .....	76
18.4.1 LES MODALITÉS DE RECUEIL .....	77
18.4.2 DONNÉES RECUEILLIES .....	78
18.4.3 ÉTAPES DIAGNOSTIQUES .....	78
18.4.3.1 Examen clinique initial .....	78
18.4.3.2 Bilan initial d'orientation.....	79
18.4.3.3 Confirmation diagnostique par examen histologique .....	79
18.4.4 ÉVALUATION INITIALE .....	80
18.4.4.1 Examen clinique .....	81
18.4.4.2 Bilan d'extension .....	81
18.4.5 STAGING .....	83
18.4.6 STRATIFICATION PRONOSTIQUE .....	83
18.4.6.1 IPI (International Prognostic Index) .....	83
18.4.6.2 R-IPI (IPI révisé) .....	83
18.4.6.3 IPI aa (IPI ajusté à l'âge) .....	84
18.4.6.4 NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network IPI).....	84
18.4.6.5 CNS-IPI (Central Nervous System IPI) .....	84
18.4.7 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE.....	84
18.4.8 TRAITEMENT .....	84

18.4.8.1	Anticorps monoclonal anti CD20 (Rituximab) .....	85
18.4.8.2	Chimiothérapie CHOP .....	85
18.4.9	SURVEILLANCE ET SUIVI DE LA TOXICITÉ DU TRAITEMENT.....	85
18.4.10	ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT.....	86
18.4.10.1	Évaluation par tomodensitométrie (TDM) .....	86
18.4.10.2	Évaluation par TEP-TDM .....	87
18.4.11	SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE .....	87
18.5	ÉTUDE DES SURVIES .....	88
18.6	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES .....	89
18.7	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET DÉCLARATION DE NON-CONFLIT D'INTÉRÊTS .....	90
19	RÉSULTATS .....	92
19.1	DONNÉES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE .....	92
19.1.1	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES .....	92
19.1.2	RÉPARTITION SELON LE CENTRE DE RECRUTEMENT .....	92
19.1.3	RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES PATIENTS SELON LEUR WILAYA D'ORIGINE .....	92
19.1.4	PROFIL DES ÂGES DES PATIENTS À L'INCLUSION .....	93
19.1.5	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	94
19.1.6	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTÉCÉDENTS.....	94
19.2	PROFIL CLINICO-BILOGIQUE DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC .....	95
19.2.1	DÉLAI DIAGNOSTIC ET CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTES .....	95
19.2.1.1	Répartition des patients selon l'état général à l'inclusion (score ECOG).....	96
19.2.2	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES SYMPTÔMES B .....	96
19.2.3	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRÉSENTATION CLINIQUE INITIALE .....	97
19.2.4	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SIÈGE DIAGNOSTIQUE ET LE TYPE DE BIOPSIE....	98
19.2.5	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES STADES ANN ARBOR .....	98
19.2.6	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES LDGCB PRIMITIFS EXTRA-GANGLIONNAIRES.	98
19.2.7	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES ATTEINTES EXTRA GANGLIONNAIRES .....	99
19.2.8	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LA MASSE TUMORALE BULKY .....	100
19.2.9	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE LDH .....	100
19.2.10	RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE PHÉNOTYPE MOLÉCULAIRE (GCB /NON-GCB)	

19.2.11 RÉPARTITION SELON LES SCORES PRONOSTIQUES .....	100
19.2.11.1 Répartition selon le score pronostique IPI .....	100
19.2.11.2 Répartition selon le score pronostique R-IPI.....	101
19.2.11.3 Répartition selon le score pronostique IPIaa .....	101
19.2.11.4 Répartition selon le score pronostique NCCN-IPI .....	101
19.2.11.5 Répartition selon le score pronostique CNS-IPI.....	101
19.3 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	102
19.3.1 PARAMÈTRES HÉMATIMÉTRIQUES PRÉ-THÉRAPEUTIQUES DES PATIENTS.....	102
19.3.2 DÉTERMINATION DES SEUILS OPTIMAUX (CUT-OFF) POUR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES : NLR, PLR ET LMR .....	102
19.3.3 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES CUT-OFFS DES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES....	105
19.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	106
19.4.1 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE NOMBRE DE CURES.....	106
19.4.2 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROPHYLAXIE NEURO-MÉNINGÉE .....	106
19.4.3 ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ .....	107
19.4.3.1 Toxicité hématologique.....	107
19.4.3.2 Toxicité infectieuse .....	107
19.4.3.3 Toxicité Cardiaque.....	107
19.4.3.4 Toxicité Neurologique .....	108
19.4.3.5 Toxicité Digestive.....	108
19.4.3.6 Toxicité Métabolique .....	108
19.4.3.7 Réactions allergiques au traitement .....	108
19.5 ÉVALUATION DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES .....	108
19.6 RÉPARTITION ET ANALYSE DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES.....	109
19.6.1 RÉPARTITION ET ANALYSE DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	109
19.6.1.1 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le NLR .....	109
19.6.1.2 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le PLR .....	109
19.6.1.3 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le LMR.....	110
19.6.2 RÉPARTITION ET ANALYSE DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES SELON LES PROFILS CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS.....	111

19.6.2.1	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon l'Age .....	111
19.6.2.2	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le sexe .....	111
19.6.2.3	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score ECOG.....	112
19.6.2.4	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les symptômes B.....	112
19.6.2.5	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Stade Ann Arbor.....	112
19.6.2.6	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon la masse tumorale Bulky .....	113
19.6.2.7	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les localisations extra-ganglionnaires.....	113
19.6.2.8	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB).....	114
19.6.2.9	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le taux de LDH .....	114
19.6.3	RÉPARTITION ET ANALYSE DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES SELON LES SCORES PRONOSTIQUES .....	115
19.6.3.1	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPI .....	115
19.6.3.2	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score R-IPI .....	115
19.6.3.3	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPIaa .....	116
19.6.3.4	Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score NCCN IPI.....	116
19.7	DEVENIR DES PATIENTS .....	117
19.7.1	TRAITEMENT DE RATTRAPAGE ET DEVENIR DES PATIENTS EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE AU R-CHOP 21.....	117
19.7.2	RECHUTES ET CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DE PATIENTS .....	120
19.7.3	DÉCÈS ET ANALYSE DES CAUSES DE DÉCÈS .....	120
19.8	ÉVALUATION DES SURVIES (SG, SSP).....	121
19.8.1	ÉVALUATION DE LA SURVIE GLOBALE (SG) .....	121
19.8.2	ÉVALUATION DE LA SURVIE SANS PROGRESSION (SSP).....	122
19.9	ANALYSE DES SURVIES (SG, SSP) .....	123
19.9.1	ANALYSE DE LA SG ET LA SSP SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	123
19.9.1.1	Analyse de la SG selon le NLR .....	123
19.9.1.2	Analyse de la SSP selon le NLR.....	123
19.9.1.3	Analyse de la SG selon le PLR.....	124

19.9.2 ANALYSE DE LE SSP SELON LE PLR .....	125
19.9.3 ANALYSE DE LA SG SELON LE LMR .....	125
19.9.4 ANALYSE DE LA SSP SELON LE LMR .....	126
19.9.5 ANALYSE DE LA SG ET LA SSP SELON LES PARAMÈTRES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS ET STRATIFIÉES PAR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	127
19.9.5.1 Analyse de la SG selon l'âge.....	127
19.9.5.2 Analyse de la SSP selon l'âge .....	128
19.9.5.3 Analyse de la SG selon le sexe .....	129
19.9.5.4 Analyse de la SSP selon le sexe .....	130
19.9.5.5 Analyse de la SG selon le score ECOG .....	131
19.9.5.6 Analyse de la SSP selon le score ECOG.....	132
19.9.5.7 Analyse de la SG selon les symptômes B .....	133
19.9.5.8 Analyse de la SSP selon les symptômes B .....	134
19.9.5.9 Analyse de la SG selon le Stade Ann Arbor .....	135
19.9.5.10 Analyse de la SSP selon le Stade Ann Arbor .....	135
19.9.5.11 Analyse de la SG selon la masse tumorale bulky .....	137
19.9.5.12 Analyse de la SSP selon la masse tumorale bulky.....	137
19.9.5.13 Analyse de la SG selon les localisations extra-ganglionnaires.....	138
19.9.5.14 Analyse de la SSP selon les localisations extra-ganglionnaires .....	139
19.9.5.15 Analyse de la SG selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB) .....	140
19.9.5.16 Analyse de la SSP selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB).....	141
19.9.5.17 Analyse de la SG selon le taux de LDH.....	142
19.9.5.18 Analyse de la SSP selon le taux de LDH .....	144
19.9.6 ANALYSE DE LA SG ET LA SSP SELON LES SCORES PRONOSTIQUES ET STRATIFIÉS PAR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	145
19.9.6.1 Analyse de la SG selon le score IPI.....	145
19.9.6.2 Analyse de la SSP selon le score IPI .....	146
19.9.6.3 Analyse de la SG selon le score R-IPI .....	148
19.9.6.4 Analyse de la SSP selon le score R-IPI.....	149
19.9.6.5 Analyse de la SG selon le score IPI aa.....	150
19.9.6.6 Analyse de la SSP selon le score IPI aa .....	151

19.9.6.7 Analyse de la SG selon le score NCCN – IPI .....	151
19.9.6.8 Analyse de la SSP selon le score NCCN IPI.....	152
19.9.7 ANALYSE DE LA SG ET LA SSP SELON LES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES ET STRATIFIÉS PAR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	154
19.9.7.1 Analyse de la SG selon les réponses thérapeutiques .....	154
19.9.7.2 Analyse de la SSP selon les réponses thérapeutiques .....	155
19.10 ANALYSE MULTIVARIÉE .....	156
19.10.1 ANALYSE MULTIVARIÉE DE LA SG.....	156
19.10.2 ANALYSE MULTIVARIÉE DE LA SSP .....	157
19.11 ANALYSE DES SURVIES (SG ET SSP) SELON DES SCORES BASES EXCLUSIVEMENT SUR LES RATIOS HEMATIMETRIQUES .....	157
19.11.1 LES SCORES BASÉS EXCLUSIVEMENT SUR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	157
19.11.1.1 Le modèle 1 .....	157
19.11.1.2 Le modèle 2 .....	158
19.11.2 ANALYSE DES SURVIES SELON LE MODÈLE 1 .....	159
19.11.2.1 Analyse de la SG selon le modèle 1.....	159
19.11.2.2 Analyse de la SSP selon le modèle 1 .....	160
19.11.3 ANALYSE DES SURVIES SELON LE MODÈLE 2 .....	160
19.11.3.1 Analyse de la SG selon le modèle 2.....	160
19.11.3.2 Analyse de la SSP selon le modèle 2 .....	161
19.12 ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ ET DE LA SPÉCIFICITÉ DES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES COMBINÉS À L’IPI .....	162
19.12.1 POUR LA SG .....	162
19.12.2 POUR LA SSP.....	162
20 DISCUSSION .....	164
20.1 COMPARAISON DES CUT-OFF DES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	165
20.2 COMPARAISONS DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES .....	166
20.2.1 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE .....	166
20.2.2 ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER.....	166
20.2.3 SEXE .....	166
20.2.4 ÂGE .....	166

20.3 COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES .....	167
20.3.1 DÉLAI DE DIAGNOSTIC ET CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE .....	167
20.3.2 L'ECOG .....	167
20.3.3 LES SYMPTÔMES B.....	169
20.3.4 STADE ANN ARBOR .....	169
20.3.5 LES ATTEINTES EXTRA GANGLIONNAIRES .....	170
20.3.6 LA MASSE TUMORALE BULKY .....	171
20.3.7 LE TAUX DE LDH .....	172
20.3.8 LE PHÉNOTYPE MOLÉCULAIRE (GCB /NON-GCB) SELON L'ALGORITHME DE HANS ...	173
20.4 COMPARAISON DES RÉPARTITIONS DES PATIENTS SELON LES SCORES PRONOSTICS...	174
20.4.1 LE SCORE IPI.....	174
20.4.2 LE SCORE NCCN-IPI.....	176
20.5 COMPARAISON DES REPONSES THERAPEUTIQUES .....	176
20.5.1 COMPARAISON GLOBALE .....	176
20.5.2 COMPARAISON SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	177
20.5.2.1 Selon le NLR .....	177
20.5.2.2 Selon le PLR .....	178
20.5.2.3 Selon le LMR.....	178
20.6 COMPARAISON DES SURVIES (SG, SSP) .....	179
20.6.1 COMPARAISON DES SURVIES SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	179
20.6.1.1 Selon le NLR .....	179
20.6.1.2 Selon le PLR .....	180
20.6.1.3 Selon le LMR.....	181
20.6.2 COMPARAISON DES SURVIES (SG, SSP) SELON LES PARAMÈTRES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS ET STRATIFIÉES PAR LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES .....	182
20.6.2.1 Comparaison des survies (SG, SSP) selon l'âge .....	182
20.6.2.2 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le sexe .....	183
20.6.2.3 Comparaison des survies (SG, SSP) le score ECOG.....	183
20.6.2.4 Comparaison des survies (SG, SSP) selon les symptômes B .....	184
20.6.2.5 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le Stade Ann Arbor .....	184
20.6.2.6 Comparaison des survies (SG, SSP) selon la masse tumorale bulky.....	185

20.6.2.7	Comparaison des survies (SG, SSP) selon les localisations extra-ganglionnaires .	185
20.6.2.8	Comparaison des survies (SG, SSP) selon le phénotype moléculaire (GCB / non-GCB)	185
20.6.2.9	Comparaison des survies (SG, SSP) selon le taux de LDH .....	185
20.6.3	COMPARAISON DES SURVIES SELON LES SCORES IPI .....	186
20.6.3.1	Le score IPI.....	186
20.6.3.2	Selon le score R-IPI .....	186
20.6.3.3	Selon le score NCCN - IPI .....	187
20.6.4	COMPARAISON DES SURVIES (SG, SSP) SELON LES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES .....	187
20.7	FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS : COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIÉE.....	187
20.7.1	FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS ASSOCIÉS À LA SG .....	187
20.7.2	FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS ASSOCIÉS À LA SSP.....	188
20.8	COMPARAISON DES SURVIES (SG ET SSP) SELON DES SCORES BASES EXCLUSIVEMENT SUR LES RATIOS HEMATIMETRIQUES ET LES SCORES COMBINES A L IPI.....	189
20.9	SYNTHESE .....	191
21	BIAIS ET LIMITES DE L'ÉTUDE.....	191
22	CONCLUSION .....	193
23	PERSPECTIVES.....	194
24	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	195

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b>ABC</b>	Activated B-cell like
<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ACVBP</b>	Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisoné
<b>ADC</b>	Antibody-drug conjugate
<b>ADCC</b>	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADNtc</b>	Acide désoxyribonucléique tumoral circulant
<b>ADP</b>	Adénopathie
<b>AHAI</b>	Anémie hémolytique autoimmune
<b>AID</b>	Activation-induced cytidine deaminase
<b>AKT</b>	Protein kinase B
<b>ALC</b>	Absolute lymphocyte count
<b>AMC</b>	Absolute monocyte count
<b>AOD</b>	Anticoagulants oraux directs
<b>APAF1</b>	Apoptosisprotease-activating factor-1
<b>ARG1</b>	Arginase 1
<b>ASCO</b>	American society of clinical oncologyl
<b>ASCT</b>	Autologous stem cell transplantation
<b>ASH</b>	American society of Hematology
<b>ASHM</b>	Antisense hybridization-mediated silencing mechanisme
<b>BCCA</b>	British columbia cancer agency
<b>Bcl-2</b>	B-cell CLL/lymphoma 2
<b>Bcl-6</b>	B-cell CLL/lymphoma 6
<b>BCR</b>	B cell receptor
<b>BHCG</b>	bêta-Human Chorionic Gonadotropin
<b>BLIMP1</b>	B Lymphocyte-induced maturation protein 1
<b>BOM</b>	Biopsie ostéo-médullaire
<b>BTK</b>	Bruton Tyrosine Kinase
<b>BTLA</b>	B and T lymphocyte attenuator
<b>BV</b>	Brentuximab vedotin

<b>CAF</b>	Fibroblastes associés aux cancers
<b>CARD11</b>	Caspase recruitment domain family member 11
<b>CAR T cell</b>	Lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique
<b>CDC</b>	Complément dépendant cytotoxicity
<b>CDD</b>	Circonstances de découverte
<b>CFD</b>	Cellule folliculaire dendritique
<b>CHOP</b>	Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
<b>CI-DLBCL</b>	Chronic Inflammation-Associated Diffuse Large B-cell Lymphoma
<b>CMF</b>	Cytométrie en flux
<b>COO</b>	Cell of origin
<b>CREBBP</b>	C AMP response element-binding protein
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>CRS</b>	Syndrome de relargage cytokinique
<b>CSF1R</b>	Colony-stimulating factor 1 receptor
<b>CSR</b>	Class Switch Recombination
<b>CVID</b>	Commun variable immunodéficiency
<b>CII-TA</b>	Class II transtactivator
<b>DAF</b>	Decay accelerating factor
<b>DA-R-EPOCH</b>	Dose-adjusted rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine
<b>DCs</b>	Dendritic cells
<b>DEL</b>	Lymphome double expresseur
<b>DH/TH</b>	Double ou triple réarrangement
<b>DLBCL</b>	Diffuse large B Cell lymphoma
<b>Dmax</b>	distance maximale entre deux foyers tumoraux
<b>DSS</b>	Survie spécifique à la maladie
<b>DZ</b>	Dark zone
<b>EBER</b>	Epstein–Barr virus-encoded small RNA
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme

<b>ECOG</b>	Easter Cooperative Oncology Group
<b>EER</b>	Exonic enhancer region
<b>EFS</b>	Survie sans événement
<b>E-IPI</b>	Elderly IPI
<b>EMA</b>	Agence européenne des médicaments
<b>EMR</b>	Early molecular response
<b>EP300</b>	E1A binding protein p300
<b>EZH2</b>	Enhancer of zeste homologue 2
<b>FA-LBCL</b>	Fibrin-associated large B-cell lymphoma
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>FEPE</b>	Formol et inclus en paraffine
<b>Fg</b>	Fibrinogéne
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ Hybridization
<b>FLC</b>	Chaînes légères libres d'immunoglobulines
<b>FO-LBCL</b>	Fluid overload–associated large B-cell lymphoma
<b>FRAX</b>	Fracture risk assessment tool
<b>GCB</b>	Germinal center B cell like
<b>G-CSF</b>	Granulocyte ColonyStimulating Factor
<b>GEAL</b>	Groupe d'étude Algérien des lymphomes
<b>GELL</b>	Groupe d'étude des syndromes lymphoprolifératifs de l'Amérique latine
<b>GELTAMO</b>	Groupe espagnole des lymphomes et greffe de la moelle osseuse
<b>GEP</b>	Gene expression profiling
<b>GMPs</b>	Progéniteurs granulocyte-macrophage
<b>GLS</b>	Global longitudinal strain
<b>GWAS</b>	Gérome wide association study
<b>HAMA</b>	Human anti-murine antibodies
<b>HBP</b>	Hypertrophie bénigne de la prostate
<b>HBPM</b>	Héparine de bas poids moléculaire
<b>HCA</b>	Hôpital central de l'armée
<b>HGBL</b>	Lymphome B de haut grade

<b>HHV8</b>	Human Herpes Virus 8
<b>HLA</b>	Human Leucocyte Antigen
<b>HMRUC</b>	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
<b>HMRUO</b>	Hôpital militaire régional universitaire d'Oran
<b>HP</b>	Helicobacter pylori
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>H3K4</b>	Méthyl transférase de l'histone H3 au niveau de la lysine 4
<b>H3K27me3</b>	Triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3
<b>IARC</b>	Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICC</b>	International concensus classification
<b>ICML</b>	International conférence on malignant lymphoma
<b>Ig</b>	Immunoglobulines.
<b>IHC</b>	Immunohistochimie
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMT</b>	Indice médiastino thoracique
<b>IPI</b>	Index Pronostique International
<b>IPI aa</b>	Index pronostique international ajusté à l'âge
<b>IP-LBCL</b>	Immune-Privileged Large B-Cell Lymphoma
<b>IRA</b>	Insuffisance rénal aigue
<b>IRAK</b>	Interleukin Receptor Associated Kinase
<b>IRF4</b>	Interferon regulator factor 4
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IT</b>	Intrathécale
<b>ITAM</b>	Immuno receptor tyrosine-based activation motif
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>IVLBCL</b>	Intravascular large B-cell lymphoma
<b>IWF</b>	International Working Formulation
<b>IWG</b>	International Working Group
<b>JAK2</b>	Janus kinase 2
<b>KMT2D</b>	Lysine methyltransferase 2D

<b>KSHV</b>	Kaposi sarcoma herpes virus
<b>LCR</b>	Liquide céphalorachidien
<b>LDGCB</b>	Lymphome diffus à grandes cellules B
<b>LDGCB R/R</b>	LDGCB en rechute et réfractaire
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LF</b>	Lymphome folliculaire
<b>LMNH</b>	Lymphome Malin Non Hodgkinien
<b>LMR</b>	Lymphocyte to monocyte ratio
<b>LNH</b>	Lymphome Non Hodgkinien
<b>LYG</b>	Granulomatose lymphomatoïde (lymphomatoid granulomatosis)
<b>LZ</b>	Light zone
<b>MALT</b>	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
<b>MCL</b>	Mantle cell lymphoma
<b>MDR</b>	Multi-drug resistance
<b>MDSCs</b>	Cellules myéloïdes suppressives dérivées
<b>MET</b>	Microenvironnement tumoral
<b>MGZL</b>	Lymphome de la zone grise médiastinale
<b>MHC</b>	Complexe d'histocompatibilité majeur
<b>MINA</b>	Middle east and north africa
<b>MIZ1</b>	Myc-interacting zinc finger protein1
<b>MLL2</b>	Mixed lineage leukemia 2
<b>MMP-9</b>	Méthalloprotéinases matricielle 9
<b>MMR</b>	Mismatch repair
<b>MP</b>	Maladie en progression
<b>MPI</b>	Miltidimensional prognostic index
<b>MPO</b>	Myélopéroxydase
<b>MRP</b>	Multidrug Resistance Protein
<b>MS</b>	Maladie stable
<b>MTX HD</b>	Méthotrexate haute dose
<b>MTX IT</b>	méthotrexate intrathécal
<b>MUM 1</b>	Mutiple myéloma oncogébe 1

<b>MYC-R</b>	Réarrangement de l'oncogène Myc
<b>MYD88</b>	Myeloid differentiation primary response gene 88
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NE</b>	Non Évaluable
<b>NFS</b>	Numération de formule sanguine
<b>NGS</b>	Next-Generation Sequencing
<b>NK</b>	Natural killer lymphocytes
<b>NLPHL</b>	Lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire
<b>NLR</b>	Neutrophil to lymphocyte ratio
<b>NMR</b>	Absence de réponse métabolique
<b>NO</b>	Oxyde nitrique
<b>NOS</b>	Not otherwise specified
<b>NOTCH 1</b>	Neurogenic locus notch homolog protein 1
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PAL</b>	Lymphome associé au pyothorax
<b>PBL</b>	Plasmablastic lymphoma
<b>PCBs</b>	Benzéne polychlorobiphényl
<b>PCLBCL-LT</b>	Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type
<b>PCNS-LBCL</b>	Les lymphomes B primaires du SNC
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PD</b>	Maladie progressive
<b>PDP</b>	Les produits des diamètres perpendiculaires
<b>PFS</b>	Progression Free Survival
<b>PGE2</b>	Prostaglandine E2
<b>PL</b>	Ponction lombaire
<b>PLR</b>	Platelet to lymphocyte ratio
<b>PMBL</b>	Lymphome B primitif du médiastin

<b>PMD</b>	Maladie en progression métabolique
<b>PRC2</b>	Polycomb réressive complex 2
<b>PRDM1</b>	PR domain zinc finger protein 1
<b>PS</b>	Performance status
<b>Pt</b>	Patient
<b>PTEN</b>	Phosphatase and TENsin homolog
<b>PTH</b>	Parathyroide hormone
<b>PTHrP</b>	Parathormone-like peptide
<b>PT-LBCL</b>	Lymphome B primaire des testicules
<b>PVR-LBCL</b>	Lymphome B primaire de la rétine vitréenne
<b>P13K</b>	Phosphatidylinositol 3 -kinase
<b>R</b>	Rituximab
<b>RC</b>	Rémission complète
<b>R-CHOP</b>	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prédnisone.
<b>RCu</b>	Rémission complète incertaine
<b>RDHAP</b>	Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatine
<b>RDW</b>	Red cell distribution width
<b>REAL</b>	Revised european-american Lymphoma
<b>RG</b>	Réponse globale
<b>RhyperCVAD/MA</b>	Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate à haute dose et cytarabine
<b>R IPI</b>	Index pronostique international Révisé
<b>RMC</b>	Réponse métabolique complète
<b>RMP</b>	Réponse métabolique partielle
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>RP</b>	Rémission partielle
<b>RT</b>	Radiothérapie
<b>RT-MLPA</b>	Reserve transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification
<b>SAM</b>	Syndrome d'activation macrophagique

<b>SC</b>	Sous cutanée
<b>ScFV</b>	Fragments variables monocaténaires
<b>SD</b>	Score de Deauville
<b>SD</b>	Stable disease
<b>SG</b>	Survie globale
<b>sGA</b>	Évaluation gériatrique simplifiée
<b>SHM</b>	Hypermutation somatique
<b>SII</b>	Systemic –immune-inflammation index
<b>SIL-2R</b>	Récepteur soluble de l'interleukine-2
<b>SLT</b>	Syndrome de lyse tumorale
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SNP</b>	Single nucléotide polymorphisme significatifs
<b>SPIB</b>	Spi-B-transcription factor
<b>SPM</b>	Splénomégalie
<b>SSE</b>	Survie sans événement
<b>SSM</b>	Survie spécifique de la maladie
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>STAT3</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription
<b>SWOG</b>	Southwest oncology group
<b>TAMs</b>	Macrophages associés aux tumeurs
<b>TANs</b>	Neutrophiles associés aux tumeurs
<b>TCA</b>	Temps de céphaline activée
<b>TCDD</b>	2,3,7,8- Tétrachlore dibenzo-p-dioxine
<b>TCE</b>	Trichloroéthylène
<b>TCIPA</b>	Tumor-induced platelet aggregation
<b>TCR</b>	T-cell-receptor
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positon
<b>TEPi</b>	TEP intermédiaire
<b>TEV</b>	Événements thromboemboliques veineux

<b>THRLBC</b>	Lymphome B à grandes cellules riche en lymphocytes T et en histiocytes
<b>TLG</b>	Glycolyse tumorale totale
<b>TLR</b>	Toll-Like Receptor
<b>TMTV</b>	Volume métabolique tumoral total
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>TP</b>	Temps de prothrombine
<b>T regs</b>	Cellules T régulatrices
<b>TRG</b>	Taux de response globale
<b>TRIF</b>	Toll-Like Receptor Adaptor Molecule
<b>vCAFs</b>	Fibroblastes vasculaires
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VEGFR</b>	Vascular endothelial growth factor receptor
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation
<b>XPO1</b>	Exportine 1

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Score ECOG (167) .....	41
Tableau II : Classification Ann Arbor selon LUGANO 2014 (174) .....	44
Tableau III: Scores pronostiques IPI (238) .....	55
Tableau IV : Score E - IPI.....	55
Tableau V : CNS - IPI (254).....	56
Tableau VI : Évaluation gériatrique (sGA) (262).....	62
Tableau VII : Score de Deauville (174) .....	66
Tableau VIII : Critères de Lugano révisés (2025) (274).....	66
Tableau IX : Répartition des patients selon le centre de recrutement.....	92
Tableau X : Tableau récapitulatif des antécédents médicaux .....	94
Tableau XI : Tableau récapitulatif des antécédents chirurgicaux.....	95
Tableau XII : Tableau récapitulatif des antécédents familiaux de néoplasie .....	95
Tableau XIII : Tableau récapitulatif des circonstances de découvertes.....	96
Tableau XIV : Répartition des patients selon la présentation clinique initiale .....	97
Tableau XV : Répartition des patients selon le siège diagnostic et type de biopsie .....	98
Tableau XVI : Répartition des patients selon le nombre de localisations extra-ganglionnaire	99
Tableau XVII : Répartition des patients selon la masse tumorale bulky .....	100
Tableau XVIII : Répartition des patients selon le taux de la LDH.....	100
Tableau XIX : Répartition des patients selon le phénotype moléculaire .....	100
Tableau XX : Répartition selon le score pronostique IPI .....	100
Tableau XXI : Répartition selon le score pronostique R-IPI .....	101
Tableau XXII : Répartition selon le score pronostique IPIaa .....	101
Tableau XXIII : Répartition selon le score pronostique NCCN-IPI.....	101
Tableau XXIV : Répartition selon le score pronostique CNS-IPI.....	102
Tableau XXV : Paramètres hématimétriques pré-thérapeutiques des patients .....	102
Tableau XXVI : Valeurs des ratios hématimétriques .....	102
Tableau XXVII : Caractéristiques statistiques des cut-offs des ratios hématimétriques .....	105
Tableau XXVIII : Répartition des patients selon les ratios hématimétriques .....	105
Tableau XXIX : Répartition des patients selon leurs profils clinico-biologiques et stratifiées selon les ratios hématimétriques .....	105

Tableau XXX : Répartition des patients selon le nombre de cures .....	106
Tableau XXXI : Répartition des patients selon la prophylaxie neuro-méningée .....	106
Tableau XXXII : Toxicité hématologique .....	107
Tableau XXXIII : Évaluation des réponses thérapeutiques .....	109
Tableau XXXIV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le NLR .....	109
Tableau XXXV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le PLR .....	110
Tableau XXXVI : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le LMR .....	110
Tableau XXXVII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon l'Age .....	111
Tableau XXXVIII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le sexe .....	111
Tableau XXXIX : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon L'ECOG .....	112
Tableau XL : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les symptômes B ....	112
Tableau XLI : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Stade Ann Arbor	113
Tableau XLII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Bulky .....	113
Tableau XLIII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les localisations extra-ganglionnaires.....	114
Tableau XLIV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le phénotype moléculaire (GCB / non-GCB).....	114
Tableau XLV : Analyse des réponses thérapeutiques selon le taux de LDH.....	115
Tableau XLVI : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPI.....	115
Tableau XLVII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score R-IPI....	116
Tableau XLVIII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPIaa ...	116
Tableau XLIX : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score NCCN IPI .....	117
Tableau L : Les caractéristiques clinico-biologiques des patients en échec au protocole R-CHOP 21 .....	118
Tableau LI : Rechutes et caractéristiques clinico-biologiques de patients .....	120
Tableau LII : Caractéristiques clinico-biologiques des patients décédés et causes de décès..	121
Tableau LIII : La SG et la SSP selon l'âge et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	129
Tableau LIV : La SG et la SSP selon le sexe et stratifiées par les ratios hématimétriques ....	130
Tableau LV : La SG et la SSP selon le score ECOG et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	133

Tableau LVI : La SG et la SSP selon les symptômes B et stratifiées par les ratios hématimétriques.....	134
Tableau LVII : La SG et la SSP selon le stade Ann Arbor et stratifiées par les ratios .....	136
Tableau LVIII : La SG et la SSP selon la masse tumorale bulky $\geq 7,5$ cm et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	138
Tableau LIX : La SG et la SSP selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	140
Tableau LX : La SG et la SSP selon le phénotype moléculaire (GC /non-GC) et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	142
Tableau LXI : La SG et la SSP selon le taux de LDH et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	145
Tableau LXII : La SG et la SSP selon le score IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	148
Tableau LXIII : La SG et la SSP selon le score R - IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques .....	150
Tableau LXIV : La SG et la SSP selon le score NCCN - IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques.....	154
Tableau LXV : La SG et la SSP selon les réponses thérapeutiques et stratifiées par les ratios hématimétriques.....	156
Tableau LXVI : Analyse multivariée de la SG et de la SSP .....	157
Tableau LXVII : Score combiné - Modèle 1 (Deux groupes pronostiques) .....	157
Tableau LXVIII : Score combiné - Modèle 2 (Trois groupes pronostiques) .....	158
Tableau LXIX : Évaluation des ratios hématimétriques combinés à l'IPI .....	163
Tableau LXX : Comparaison des cut-off des ratios hématimétriques dans le LDGCB traité par R-CHOP 21 selon les données de la littérature. ....	165
Tableau LXXI : Comparaison de la répartition de l'âge en fonction les ratios hématimétriques .....	167
Tableau LXXII : Comparaison de la répartition de l'ECOG en fonction les ratios hématimétriques.....	168
Tableau LXXIII : Comparaison des signes généraux (SG) en fonction les ratios hématimétriques .....	169

Tableau LXXIV : Comparaison de la répartition des stades diffus en fonction les ratios hématimétriques.....	170
Tableau LXXV : Comparaison de la répartition des atteintes extraganglionnaires en fonction les ratios hématimétriques .....	171
Tableau LXXVI : Comparaison de la répartition de la masse tumorale bulky en fonction les ratios hématimétriques .....	172
Tableau LXXVII : Comparaison de la répartition du taux de LDH en fonction les ratios hématimétriques.....	173
Tableau LXXVIII : Comparaison de la répartition selon le phénotype moléculaire .....	174
Tableau LXXIX : Comparaison de la répartition selon le phénotype moléculaire .....	174
Tableau LXXX : Comparaison de Répartition selon le score pronostic IPI .....	175
Tableau LXXXI : Comparaison de la répartition selon le score IPI en fonction des ratios....	175
Tableau LXXXII : Comparaison des réponses thérapeutiques .....	176
Tableau LXXXIII : Comparaison des réponses thérapeutiques selon le NLR.....	177
Tableau LXXXIV : Comparaison des réponses thérapeutiques selon le PLR .....	178
Tableau LXXXV : Comparaison des réponses thérapeutiques selon le LMR .....	178
Tableau LXXXVI : Comparaison des survies (SG, SSP) .....	179
Tableau LXXXVII : Comparaison des survies selon le NLR .....	180
Tableau LXXXVIII : Comparaison des survies selon le PLR .....	181
Tableau LXXXIX : Comparaison des survies selon le LMR.....	182
Tableau XC : Facteurs pronostiques indépendants associés à la SG .....	188
Tableau XCI : Facteurs pronostiques indépendants associés à la SSP .....	188
Tableau XCII : Comparaison des modèles de scores combinés à l'IPI .....	190

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Frise chronologique jusqu'à la classification OMS 2022 (31) .....	9
Figure 2 : Notion de COO et évolution tumorale (29) .....	16
Figure 3 : Mécanismes dynamiques du centre germinatif (60) .....	17
Figure 4 : Altérations génétiques les plus fréquemment retrouvées dans LDGCB-NOS (61)..	19
Figure 5 : Le MET dans les lymphomes B (19) .....	23
Figure 6 : Effets des plaquettes activées sur le MET (78) .....	26
Figure 7 : Apparences microscopiques des variantes du LDGCB : A. Variante centroblastique, B. Variante immunoblastique, C. Variante anaplasique, D. Variante à cellules claires (105)..	27
Figure 8 : Algorithme immunohistochimique de Hans (12) .....	28
Figure 9 : Algorithme de classification des lymphomes B agressifs selon l'OMS 2022 (115)	29
Figure 10 : Stratification moléculaire et survie selon les sous-types du LDGCB (29) .....	53
Figure 11 : Courbes de survie selon les 4 sous-groupes moléculaires (29) .....	53
Figure 12 : RCHOP plus "X" dans le traitement de première ligne du LDGCB (256) .....	59
Figure 13 : Recommandations nationales - Traitement de première ligne - GEAL 2023 (177) .....	64
Figure 14: Recommandations nationales - LDGCB R/R - GEAL 2023 (177) .....	65
Figure 15 : Algorithme thérapeutique des LDGCB R/R selon l'éligibilité à l'ASCT .....	69
Figure 16 : Les Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le LDGCB (280) .....	72
Figure 17 : Flow chart du design de l'étude .....	91
Figure 18 : Répartition des patients selon la région.....	92
Figure 19 : Répartition des patients selon leur wilaya d'origine.....	93
Figure 20 : Répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans .....	93
Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.....	94
Figure 22 : Répartition des patients selon l'état général à l'inclusion (score ECOG). ....	96
Figure 23 : Répartition des patients selon les symptômes B .....	97
Figure 24 : Répartition des patients selon les stades Ann Arbor .....	98
Figure 25 : Répartition des patients selon les LDGCB primitives extra-ganglionnaires.....	99
Figure 26 : Répartition des patients selon les atteintes extra ganglionnaires .....	99
Figure 27 : Cut-off des ratios hématimétriques (Courbe ROC) .....	103
Figure 28 : Cut-off du NLR (Courbe ROC) .....	103

Figure 29 : Cut-off du PLR (Courbe ROC).....	104
Figure 30 : Cut-off du LMR (Courbe ROC) .....	104
Figure 31 : Flow chart du devenir des patients de l'étude .....	119
Figure 32 : La survie globale (SG) .....	122
Figure 33 : La survie sans progression (SSP).....	122
Figure 34 : La survie globale selon le NLR .....	123
Figure 35 : La survie sans progression selon le NLR .....	124
Figure 36 : La survie globale selon le PLR .....	124
Figure 37 : La survie sans progression selon le PLR.....	125
Figure 38 : La survie globale selon le LMR.....	126
Figure 39 : La survie sans progression selon le LMR .....	126
Figure 40 : Survie globale selon l'âge .....	127
Figure 41 : Survie globale selon l'âge ( $NLR \geq 2,06$ ) .....	128
Figure 42 : Survie sans progression selon l'âge .....	128
Figure 43 : Survie globale selon le sexe.....	129
Figure 44 : Survie sans progression selon le sexe .....	130
Figure 45 : La survie globale selon le score ECOG .....	131
Figure 46 : La survie globale selon le score ECOG ( $LMR \geq 1,53$ ).....	132
Figure 47 : La survie sans progression selon le score ECOG .....	132
Figure 48 : Survie globale selon les symptômes B .....	133
Figure 49 : Survie sans progression selon les symptômes B .....	134
Figure 50 : Survie globale selon le stade Ann Arbor.....	135
Figure 51 : La survie sans progression selon le stade Ann Arbor .....	135
Figure 52 : La survie sans progression selon le stade Ann Arbor ( $LMR \geq 1,53$ ).....	136
Figure 53 : La survie globale selon la masse tumorale bulky $\geq 7,5$ cm.....	137
Figure 54 : La survie sans progression selon la masse tumorale bulky $\geq 7,5$ cm.....	137
Figure 55 : la survie globale selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) .....	138
Figure 56 : la survie sans progression selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) .....	139
Figure 57 : La survie sans progression selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) ( $LMR \geq 1,53$ ) .....	140
Figure 58 : La survie globale selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB) .....	141

Figure 59 : La survie sans progression selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB) ...	141
Figure 60 : La survie globale selon le taux de LDH.....	143
Figure 61 : La survie globale selon le taux de LDH (NLR $\geq$ 2,06) .....	143
Figure 62 : La survie globale selon le taux de LDH (LMR $\geq$ 1,53) .....	144
Figure 63 : La survie sans progression selon le taux de LDH.....	144
Figure 64 : La survie globale selon le score IPI .....	146
Figure 65 : La survie globale selon le score IPI (stratification binaire).....	146
Figure 66 : La survie sans progression selon le score IPI .....	147
Figure 67 : La survie sans progression selon le score IPI (stratification binaire) .....	147
Figure 68 : La survie globale selon le score R-IPI .....	148
Figure 69 : La survie globale selon le score R-IPI (LMR $\geq$ 1,53).....	149
Figure 70 : La survie sans progression selon le score R-IPI .....	149
Figure 71 : La survie globale selon le score IPI aa.....	150
Figure 72 : La survie sans progression selon le score IPI aa.....	151
Figure 73 : La survie globale selon le score NCCN – IPI.....	152
Figure 74 : La survie globale selon le score NCCN – IPI (stratification binaire) .....	152
Figure 75 : La survie sans progression selon le score NCCN – IPI.....	153
Figure 76 : La survie sans progression selon le score NCCN – IPI (stratification binaire) ....	153
Figure 77 : La survie globale selon les réponses thérapeutiques.....	155
Figure 78 : La survie sans progression selon les réponses thérapeutiques .....	155
Figure 79 : Score combiné – modèle 1 (courbe de ROC) .....	158
Figure 80 : Score combiné - modèle 2 (courbe ROC) .....	159
Figure 81 : SG selon le modèle 1.....	159
Figure 82 : SSP selon le modèle 1 .....	160
Figure 83 : SG selon le modèle 2.....	161
Figure 84 : SSP selon le modèle 2 .....	161
Figure 85 : La SG selon Ratios hématimétriques combinés à l'IPI (Courbe de ROC) .....	162
Figure 86 : La SSP selon Ratios hématimétriques combinés à l'IPI (Courbe de ROC) .....	163

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe A :** Classification ICC

**Annexe B :** Classification OMS 2022

**Annexe C :** Critères d'atteintes des sites tissulaires - Lugano 2014

**Annexe D :** Critères de réponses - Lugano 2014

**Annexe E :** Fiche technique

**Annexe F :** Classification des principaux effets indésirables secondaires à la chimiothérapie

**Annexe G :** Formulaire de consentement éclairé

## 1. INTRODUCTION

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est la forme la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens (LNH), représentant de 30 à 40 % des cas au niveau mondial. Selon les pays, le LNH se classe entre la cinquième et la neuvième position parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués (1). En Allemagne, le registre du cancer de Munich rapporte une moyenne annuelle de 211 nouveaux cas soit une incidence de 4,2 pour 100 000 habitants (2). Aux États-Unis, cette incidence est plus élevée avec un taux de 7,2 pour 100 000 selon les registres nationaux du cancer (3). L'incidence tend à augmenter avec l'âge, associée à une prédominance masculine (2,3). En Algérie, une étude descriptive nationale menée de 2017 à 2021, présentée lors du congrès maghrébin d'hématologie en 2022 a mis en évidence une augmentation progressive de l'incidence du LDGCB passant de 1,20 à 1,38 pour 100 000 habitants avec une moyenne de 1,34 sur l'ensemble des cinq années (4).

La survie à long terme constitue un enjeu majeur dans la prise en charge du LDGCB. Selon les données du National Cancer Institute (NCI) portant sur la période 2014–2020, le taux de survie à cinq ans est estimé à 64,7 % tandis que le taux de mortalité spécifique atteint 1,7 pour 100 000 habitants (5).

L'avènement des traitements immuno-chimiothérapies notamment l'introduction du rituximab a marqué un tournant dans la prise en charge du LDGCB. En association avec le protocole CHOP (R-CHOP 21), ce traitement a permis une amélioration significative du taux de réponse complète atteignant 76 % contre 63 % pour le protocole CHOP seul (6). Toutefois, une proportion significative de patients, estimée de 30 à 40 %, présente des formes réfractaires ou en rechute (LDGCB R/R) qui posent un défi thérapeutique majeur (7). L'étude multicentrique SCHOLAR-1, portant sur les stratégies thérapeutiques du LDGCB R/R, met en évidence un pronostic particulièrement défavorable. Seuls 26 % des patients ont présenté une réponse objective au traitement de deuxième ligne avec une survie médiane limitée à 6,3 mois. À 24 mois, le taux de survie globale ne dépasse pas 20 % traduisant une mortalité élevée et une efficacité thérapeutique limitée dans les formes réfractaires (8).

Le LDGCB représente une entité marquée par une grande hétérogénéité clinique, biologique, génétique et moléculaire. Cette variabilité se traduit par des divergences significatives en matière d'évolution de la maladie, de réponse aux traitements et de survie des patients. Dès lors, il

devient essentiel de mettre en place une stratification pronostique plus fine en vue d'optimiser la personnalisation des prises en charge thérapeutiques et d'améliorer les résultats cliniques.

Historiquement, la recherche de biomarqueurs s'est d'abord orientée vers l'identification de facteurs pronostiques liés à la chimiothérapie standard. Désormais, l'accent est davantage mis sur la découverte de biomarqueurs prédictifs permettant d'anticiper la réponse aux traitements. Introduit en 1993, l'Index Pronostique International (IPI) reste un outil de référence. Il repose sur cinq paramètres cliniques : l'âge supérieur à 60 ans, un stade avancé selon la classification d'Ann Arbor (stade III ou IV), un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), une atteinte extra-ganglionnaire touchant plus d'un site, ainsi qu'un mauvais état général évalué par un score ECOG  $\geq 2$  (9).

Malgré sa pertinence, l'IPI présente certaines limites notamment son incapacité à distinguer des sous-groupes de patients présentant un pronostic intermédiaire ou une biologie tumorale spécifique. Pour pallier ces insuffisances, des versions améliorées ont vu le jour telles que l'IPI révisé (R-IPI) et l'IPI élaboré par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI) (10).

Cependant, même ces outils actualisés ne permettent pas de prédire avec précision la réponse thérapeutique de l'ensemble des patients, elles soulignent aussi l'importance de développer de nouveaux biomarqueurs pronostiques plus performants.

Les progrès réalisés dans les classifications morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et génétiques ont permis de mieux comprendre l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques observées dans le LDGCB. Il est désormais établi que l'évolution de cette pathologie est déterminée à la fois par les caractéristiques propres aux cellules tumorales et par l'influence de leur microenvironnement tumoral (MET), ce dernier jouant un rôle clé à travers divers mécanismes notamment l'inflammation systémique (11).

L'analyse transcriptomique a conduit à l'identification de deux principaux sous-types moléculaires selon leur origine cellulaire grâce notamment à l'algorithme de Hans :

- LDGCB de type GCB (Germinal Center B-cell-like) : Il est généralement associé à un meilleur pronostic et à une sensibilité accrue au protocole standard R-CHOP (12).
- LDGCB de type ABC (Activated B-cell-like) : Ce sous-type présente diverses altérations génétiques impliquées dans des mécanismes de résistance au traitement conventionnel (12).

Outre cette classification, plusieurs anomalies moléculaires influencent de manière significative le pronostic : les réarrangements concomitants des gènes MYC, BCL2 et BCL6 (phénotypes

double-hit ou triple-hit), les mutations du gène TP53, la surexpression des protéines immuno-modulatrices PD-L1 et PD-1 ainsi que l'activation aberrante de la voie de signalisation NF-κB particulièrement prédominante dans le sous-type ABC (13).

Le LDGCB ne peut être réduit à une simple prolifération de cellules B malignes, il s'agit d'une entité biologique complexe résultant d'une interaction dynamique entre les cellules tumorales et leur environnement immunologique et inflammatoire.

Le MET joue un rôle central dans la physiopathologie et l'évolution du LDGCB. Il est composé de diverses cellules immunitaires (telles que les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques), de cellules stromales (notamment les fibroblastes associés au cancer et les cellules endothéliales) ainsi que d'un ensemble de cytokines et de facteurs de croissance. Le MET régule la prolifération des cellules tumorales et la réponse aux traitements. L'interaction dynamique entre ces composants et les cellules lymphomateuses influence directement la progression de la maladie, la sensibilité au protocole thérapeutique R-CHOP 21 ainsi que les mécanismes d'échappement immunitaire et de rechute (14).

D'un point de vue pronostique, plusieurs éléments du MET ont été identifiés comme des facteurs majeurs influençant la réponse aux traitements et la survie des patients. Il s'agit notamment des acteurs suivants :

- Macrophages associés aux tumeurs (TAMs) : Ces macrophages peuvent adopter deux phénotypes distincts : le phénotype M1 pro-inflammatoire et antitumoral et le phénotype M2 immuno-supresseur et protumoral. Une prédominance de macrophages M2 est corrélée à une diminution de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) suggérant un environnement immuno-suppressif qui favorise la croissance tumorale et la résistance au traitement (15).
- Lymphocytes T cytotoxiques et cellules Natural Killer (NK) : Ces cellules interviennent essentiellement dans l'élimination des cellules tumorales. Un infiltrat tumoral riche en lymphocytes T CD8+ et en cellules NK est généralement associé à un meilleur pronostic suggérant une réponse immunitaire antitumorale efficace (16).
- Cellules T régulatrices (Tregs) : Ces cellules jouent un rôle clé dans l'immuno-suppression en inhibant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK. Une infiltration élevée en Tregs est souvent associée à un pronostic défavorable en raison de leur capacité à faciliter l'évasion tumorale du système immunitaire (16).

- Cellules myéloïdes suppressives dérivées (MDSCs) : Ces cellules contribuent à l'immunosuppression du MET et peuvent favoriser l'agressivité du LDGCB en inhibant l'activation des lymphocytes T et en modifiant l'environnement inflammatoire (15).
- Neutrophiles associés aux tumeurs (TANs) : Les TANs jouent un rôle ambivalent dans le cancer avec des sous-types N1 aux effets anti-tumoraux et N2 favorisant la progression tumorale. Dans le LDGCB, leur accumulation dans le MET est associée à un pronostic défavorable. Les TANs contribuent à l'immunosuppression, à l'angiogenèse et à l'instabilité génétique via des médiateurs comme l'arginase-1, le VEGF et les MMP-9 (17).
- Plaquettes : Des études récentes suggèrent que les plaquettes, au-delà de leur rôle traditionnel dans l'hémostase, participent activement à la progression tumorale. Elles interagissent avec les cellules cancéreuses via la libération de cytokines, de facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF et d'exosomes contenant des ARN messagers et des microARN. Une activation excessive des plaquettes contribue à la dissémination tumorale et à l'immunosuppression locale (18).
- Fibroblastes associés au cancer (CAF) : Ces cellules stromales modulent la matrice extracellulaire et soutiennent la prolifération tumorale en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance. Leur présence est fréquemment associée à une progression plus rapide de la maladie et à une réponse thérapeutique moins favorable (19).
- Cytokines et facteurs de croissance : Des médiateurs clés du MET, tels que l'IL-6, l'IL-10, le TGF-β et le VEGF qui influencent la progression tumorale. L'IL-6 et l'IL-10 sont impliquées dans l'inflammation chronique et l'immunosuppression tandis que le VEGF favorise l'angiogenèse contribuant ainsi à la dissémination tumorale (19).

Ces éléments du MET sont des acteurs essentiels dans la dynamique du LDGCB et peuvent constituer des cibles potentielles pour des stratégies thérapeutiques visant à moduler l'environnement tumoral et à améliorer la réponse aux traitements (20).

## 1.1 PROBLÉMATIQUE

Face à l'hétérogénéité biologique et clinique du LDGCB et à la variabilité des réponses thérapeutiques influencée tant par les caractéristiques intrinsèques des cellules tumorales que par les interactions avec leur MET, il devient essentiel de raffiner les outils de stratification pronostique. Dans ce contexte, l'identification de biomarqueurs pronostiques robustes suscite un intérêt croissant car elle permet de mieux individualiser la prise en charge thérapeutique. Plusieurs

approches complémentaires ont émergé à cette fin, parmi lesquelles l'analyse du profil d'expression génique, la détermination immunohistochimique de la cellule d'origine, l'étude des anomalies cytogénétiques, l'évaluation intermédiaire par TEP/TDM au cours de l'immunothérapie, quantification de l'ADN tumoral circulant ainsi que l'exploration des signatures moléculaires du MET. Ces différentes stratégies offrent des perspectives prometteuses pour affiner l'évaluation pronostique du LDGCB et guider le développement de traitements ciblés plus efficaces (14,21–23).

À la lumière des avancées récentes dans la compréhension biologique et moléculaire du LDGCB, les limites du score pronostique classique (IPI) sont de plus en plus mises en évidence. En effet, l'IPI ne tient pas compte des nouvelles classifications moléculaires ni de certains paramètres fonctionnels d'imagerie tels que le SUVmax en TEP/TDM qui pourraient pourtant affiner l'évaluation de l'agressivité tumorale et de la réponse thérapeutique. Par ailleurs, ce score ne prend pas en considération des facteurs désormais reconnus comme essentiels tels que l'inflammation systémique, le MET et les mécanismes d'interaction immunitaire qui jouent un rôle central dans la physiopathologie et l'évolution clinique du LDGCB.

Malgré leur intérêt, Ces approches intégrant des analyses moléculaires, immunophénotypiques ou d'imagerie avancée demeurent coûteuses et ne sont pas systématiquement accessibles dans les pratiques cliniques de routine notamment dans les contextes des pays émergents dont l'Algérie. Dans cette optique, il devient nécessaire d'identifier des biomarqueurs pronostiques simples, peu coûteux, reproductibles et facilement exploitables.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude des marqueurs inflammatoires et immunitaires dérivés de la numération formule sanguine (NFS). Ces ratios hématimétriques tels que Le NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio), le PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio) et le LMR (Lymphocyte to Monocyte Ratio) qui reflètent l'état inflammatoire systémique et ils pourraient traduire de manière indirecte mais pertinente l'interaction entre les cellules B tumorales et leur MET. Leur potentiel en tant que marqueurs pronostiques en fait des outils intéressants pour affiner les systèmes de stratification actuels et orienter la prise en charge des patients atteints de LDGCB.

#### - **Le NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio)**

Le NLR est un indice calculé en divisant le nombre absolu de neutrophiles par le nombre absolu de lymphocytes dans le sang périphérique. Des valeurs élevées traduisent un état inflammatoire chronique accompagné d'une diminution des lymphocytes T à action antitumorale ce qui reflète

un MET pro-tumoral associé à un risque accru de progression de la maladie et à une baisse significative des survies (24).

- **Le PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio)**

Le PLR est un indice calculé en divisant le nombre absolu de plaquettes par le nombre absolu de lymphocytes dans le sang périphérique. Ce ratio reflète l'influence des plaquettes sur le MET. Une augmentation du PLR est associée à une plus grande activation plaquettaire, à une immunosuppression accrue et à une promotion de l'angiogenèse tumorale ce qui se traduit par un mauvais pronostic (25).

- **Le LMR (Lymphocyte to Monocyte Ratio)**

Le LMR est un indice calculé en divisant le nombre absolu de lymphocytes par le nombre absolu de monocytes dans le sang périphérique. Un faible ratio LMR est fréquemment associé à une augmentation des cellules myéloïdes suppressives et des macrophages M2 dans le MET signifiant ainsi un environnement immunosupresseur et un pronostic défavorable (26,27).

Bien que les données issues de la littérature suggèrent un potentiel prometteur des biomarqueurs issus des ratios hématimétriques, leur intégration standardisée dans la stratification pronostique du LDGCB demeure à ce jour limitée. Leur valeur ajoutée en complément des scores pronostiques classiques tels que l'IPI, le R-IPI et le NCCN-IPI n'a pas encore été suffisamment explorée en particulier dans les populations nord-africaines et notamment en Algérie où les données restent rares.

**Dans ce contexte, notre question de recherche principale est la suivante :** dans quelle mesure les ratios hématimétriques préthérapeutiques peuvent-ils contribuer à affiner la stratification pronostique du LDGCB traité selon le protocole R-CHOP 21 en complément de l'IPI notamment en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) ?

**L'objectif de cette étude** est d'identifier des biomarqueurs pronostiques à la fois simples, reproductibles et accessibles, dérivés de la numération formule sanguine (NFS) notamment le NLR, le PLR et le LMR qui sont susceptibles d'améliorer la précision de la stratification des patients. Une meilleure compréhension de la valeur de ces marqueurs pourrait permettre d'optimiser la prise en charge thérapeutique en particulier chez les patients pour lesquels les outils pronostiques traditionnels présentent certaines limites et d'ouvrir la voie à une approche plus personnalisée du traitement du LDGCB.

## **1.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

### **1.2.1 OBJECTIF PRINCIPAL**

Étudier la SSP et la SG des LDGCB de l'adulte traité par RCHOP-21 et l'évaluation de l'impact pronostic des ratios hématimétriques : NLR, PLR et LMR sur la SG et la SSP sur une étude prospective multicentrique : au niveau de l'EST (HMRUC - Constantine), le CENTRE (HCA – Alger) et l'OUEST (HMRUO – Oran).

### **1.2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES**

**1.2.2.1.** Rechercher une relation statistique entre la réponse aux traitements et les paramètres suivants :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor et l'IPI.
- Les ratios hématimétriques au diagnostic avant le traitement : NLR, PLR, LMR.

**1.2.2.2.** Rechercher une relation statistique entre la SSP et la SG et les paramètres suivants :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor et l'IPI.
- Les ratios hématimétriques au diagnostic avant le traitement : NLR, PLR, LMR.

**1.2.2.3.** Étudier la sensibilité et la spécificité des ratios hématimétriques seules.

**1.2.2.4.** Étudier la sensibilité et la spécificité des ratios hématimétriques couplés à l'IPI.

## 2. DEFINITION

Le LDGCB constitue la forme la plus fréquente et la plus agressive des LNH de phénotype B chez l'adulte. Sur le plan histopathologique, il se caractérise par une prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes B présentant un haut degré d'atypies nucléaires et une forte activité mitotique traduisant une malignité élevée (28).

Cliniquement, le LDGCB présente une hétérogénéité notable tant dans ses manifestations que dans son évolution. Il peut se révéler par une atteinte ganglionnaire périphérique ou profonde mais également par des localisations extraganglionnaires (29).

Cette diversité clinique reflète une complexité biologique importante impliquant des anomalies génétiques, des sous-types moléculaires distincts ainsi que des interactions dynamiques avec le MET. Bien que l'introduction du rituximab au sein du protocole R-CHOP ait permis une amélioration significative du taux de réponse et de la survie globale, une proportion significative de patients développe encore des résistances primaires ou des rechutes précoces (30).

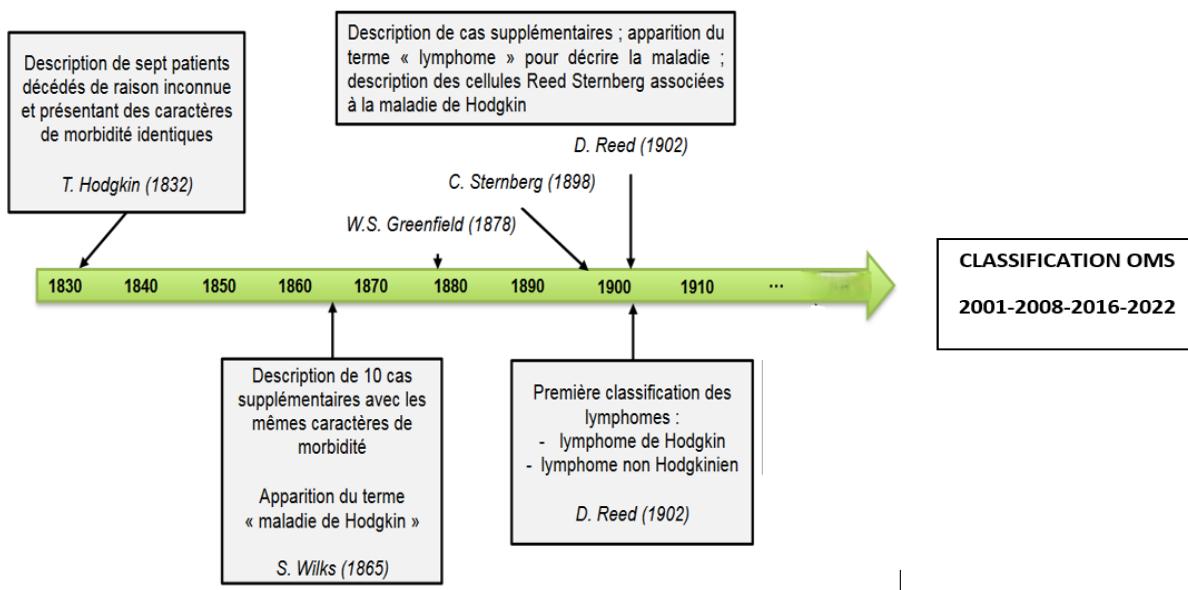
Ces constats soulignent la nécessité d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques et de mettre en place des stratégies thérapeutiques plus personnalisées.

## 3. HISTORIQUE

L'histoire du lymphome remonte au XIX<sup>e</sup> siècle avec les travaux du médecin britannique Thomas Hodgkin. En 1832, Il a observé chez sept patients une augmentation des ganglions lymphatiques et de la rate suggérant une affection spécifique. En 1865, Samuel Wilks poursuit ces recherches en associant cette pathologie à des symptômes comme l'anémie et la fièvre intermitente et nomme la maladie "maladie de Hodgkin". À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, des progrès histopathologiques importants sont réalisés avec l'identification des cellules de Reed-Sternberg par Carl Sternberg et Dorothy Reed qui deviennent caractéristique de la maladie de Hodgkin (Figure 1) (31).

En 1902, la première classification distingue les lymphomes hodgkiniens des lymphomes non hodgkiniens et depuis, des classifications ont évolué intégrant des critères morphologiques, immunophénotypiques et génétiques. La classification la plus récente adoptée par l'OMS a été

mise à jour en 2022 pour affiner les sous-types de lymphomes selon leur profil moléculaire, cytogénétique et clinique (31).



**Figure 1 :** Frise chronologique jusqu'à la classification OMS 2022 (31)

## 4. EPIDEMIOLOGIE

### 4.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES MONDIALES

#### 4.1.1 Incidence et prévalence mondiale

En 2020, environ 73 652 nouveaux cas de LDGCB ont été recensés aux États-Unis et 72 035 en Europe de l'Ouest, incluant la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni. L'incidence de la maladie est en progression (32). Une étude menée par Kanas G. et al. prévoit une augmentation du nombre de cas entre 2020 et 2025 atteignant 29 108 à 32 443 cas aux États-Unis et 26 078 à 27 981 cas en Europe de l'Ouest. Cette évolution correspond à une hausse globale de 11 % aux États-Unis et de 7 % en Europe (33).

Au niveau mondial, le LDGCB représente environ 37 % des hémopathies malignes à cellules B et 31 % des LNH dans les pays occidentaux tandis que dans les pays émergents, il constitue environ 42,5 % des LNH avec des fréquences variables selon les régions (34,35).

#### 4.1.2 Caractéristiques démographiques et survie

Le LDGCB touche principalement les adultes et les personnes âgées avec un âge moyen au diagnostic de 66 ans. L'incidence est particulièrement élevée dans la tranche d'âge 65-74 ans, environ 30 % des patients ont plus de 75 ans (36). Toutefois, certaines populations présentent un

âge au diagnostic plus précoce, par exemple, une étude menée dans le sud du Pakistan a révélé un âge médian plus bas estimé à 47,2 ans (37).

Entre 2015 et 2019, l'incidence ajustée à l'âge du LDGCB était de 5,6 pour 100 000 habitants avec une légère prédominance masculine (3).

La survie relative à cinq ans est estimée à 64,6 % mais diminue à 54,8 % chez les patients âgés de plus de 65 ans. Enfin, le taux de mortalité lié au LDGCB est évalué à 1,8 pour 100 000 habitants (3).

Ces données mettent en évidence l'évolution croissante de l'incidence et de la prévalence du LDGCB dans le monde. Une meilleure compréhension des facteurs de risque, des biomarqueurs pronostiques et des approches thérapeutiques pourrait permettre d'améliorer la prise en charge et la survie des patients atteints de cette pathologie.

## **4.2 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN ALGÉRIE**

### **4.2.1 Évolution de l'incidence du LDGCB en Algérie**

Le LDGCB représente environ 53 % des cas de LNH (38). L'incidence des LNH a suivi une progression notable au cours des dernières décennies. Une étude publiée en 2015 a mis en évidence une augmentation significative du taux d'incidence qui est passé de 0,81 en 2003 à 1,72 en 2007, pour atteindre 2,2 en 2013 (39).

S'agissant spécifiquement du LDGCB, une étude Algéro-Tunisienne, réalisée entre 2010 et 2014 portant sur 1 432 cas de LNH, a estimé l'incidence du LDGCB à 0,65 pour 100 000 habitants en Tunisie et 0,85 pour 100 000 habitants en Algérie (40).

Les données les plus récentes, issues d'une étude descriptive nationale algérienne sur la période 2017-2021, présentée lors du Congrès Maghrébin d'hématologie de 2022, confirment une augmentation continue de l'incidence du LDGCB. Celle-ci est passée de 1,20 en 2017 à 1,38 en 2021 avec une moyenne de 1,34 pour 100 000 habitants sur ces cinq années (4,41).

### **4.2.2 Caractéristiques des patients atteints de LDGCB en Algérie**

Selon les données des études Algéro-Tunisienne (2010-2014) et nationale Algérienne (2017-2021), l'âge médian du LDGCB est de 55 ans et 56 ans respectivement, la majorité des cas sont observés dans la tranche d'âge de 51 à 70 ans, 63,5 % des patients étant âgés de moins de 60 ans avec un sex-ratio de 1,38 et 1,29 dans ces deux études (4,40). Les patients atteints de LDGCB sont généralement diagnostiqués à un âge plus jeune que ceux des cohortes euro-

péennes tandis que la répartition selon le sexe demeure comparable. Ces spécificités épidémiologiques justifient la nécessité d'une surveillance épidémiologique renforcée et d'investigations approfondies afin d'identifier les facteurs contextuels susceptibles d'influencer l'évolution du LDGCB en Algérie.

## **5. ÉTIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DU LDGCB**

Les facteurs de risque du LDGCB sont multiples et incluent des prédispositions génétiques, des expositions environnementales, des infections et des troubles immunitaires chroniques. Ces éléments associés à des facteurs environnementaux spécifiques contribuent à la compréhension des étiologies et de la pathogenèse de cette maladie (2).

### **5.1 ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ET PERSONNELS DE NÉOPLASIES**

Les antécédents familiaux de LNH augmentent le risque de LDGCB. Le risque est 2,3 fois plus élevé chez les personnes ayant un parent au premier degré atteint de LNH et 11,8 fois plus élevé lorsque ce parent est spécifiquement atteint de LDGCB. Une méta-analyse de l'InterLymph Consortium a révélé un risque accru de 1,4 fois, doublant si le parent atteint était un homme (42). Les antécédents personnels de cancer en particulier les hémopathies malignes comme la maladie de Hodgkin constituent également un facteur de risque pour le LDGCB avec une incidence cumulée des LNH estimée entre 3 et 5 % à 20 ans (43). Ce risque concerne aussi les cancers solides tels que le cancer gastrique puisque plus de 10 % des patients atteints de LDGCB présentent des antécédents de tumeur solide (44).

### **5.2 SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE**

Des études génétiques ont identifié plusieurs loci associés au risque de LDGCB. Une méta-analyse de trois études GWAS (Genome-Wide Association Study) a mis en évidence cinq SNP (Single Nucleotide Polymorphism significatifs) sur les loci 6p25.4 (EXOC2), 6p21.33 (HLA-B), 2p23.3 (NCOA1) et 8q24.21 (PVT1) (45,46).

L'association entre HLA-B\*08:01 et un risque accru de LDGCB a également été confirmée (47). Une étude GWAS menée en Asie de l'Est a retrouvé trois des cinq SNP identifiés en Europe suggérant une homogénéité génétique (48). Les loci identifiés dans les populations européennes expliquent environ 16 % de la variance du LDGCB et l'héritabilité est estimée à 0,09 (49).

### **5.3 DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS**

Les transplantations d'organes et les déficits immunitaires primitifs sont des facteurs de risque établis pour le LDGCB.

Un risque accru a été observé chez les patients atteints de déficits immunitaires comme le CVID (Common Variable Immunodeficiency), le syndrome de Wiskott-Aldrich et le syndrome de Nijmegen (50).

#### **5.4 TRANSPLANTATIONS D'ORGANES**

Chez les receveurs de greffes d'organes solides, le risque de LDGCB est 12,6 fois plus élevé que dans la population générale (51). Ce risque est particulièrement élevé chez les patients ayant subi une transplantation à un jeune âge et ceux ayant reçu une greffe de poumon, de pancréas ou de rein (2).

#### **5.5 MALADIES AUTO-IMMUNES**

Les maladies auto-immunes sont clairement associées à un risque accru de LDGCB. Une analyse groupée de 12 études cas-témoins du consortium InterLymph a révélé des odds ratios (OR) significatifs pour l'AHAI (OR = 3,2), le LED (OR = 2,74) et surtout le syndrome de Sjögren (OR = 8,92) (51).

#### **5.6 TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS**

Les traitements immunosuppresseurs (en particulier le méthotrexate et l'interféron) pourraient moduler le risque de LDGCB/LNH chez les patients atteints de maladies auto-immunes bien que les données restent contradictoires (2).

#### **5.7 LES INFECTIONS VIRALES**

##### **5.7.1 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Le VIH est un facteur de risque majeur du LDGCB et il est classé cancérogène de classe I par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) (52). Le LDGCB représente entre 50 % et 75 % des LNH associés au VIH (2).

##### **5.7.2 Herpès virus associé au sarcome de Kaposi (KSHV/HHV8)**

Le Kaposi sarcoma herpes virus (KSHV) également connu sous le nom de human herpesvirus 8 (HHV-8) est un virus classé cancérogène de classe I par l'IARC. Il est particulièrement associé à des formes spécifiques de lymphome telles que le KSHV-DLBCL (53).

##### **5.7.3 Virus d'Epstein-Barr (EBV)**

Environ 10% des cas de LDGCB sont associés à l'EBV bien que ce pourcentage varie selon les pays et les techniques de détection. Ce taux est particulièrement élevé chez certaines populations telles que les patients VIH-positifs où plus de 50% des cas de LDGCB sont EBV-positifs (2,54).

#### **5.7.4 Virus de l'hépatite C (VHC)**

Le VHC est classé cancérogène de groupe 1 par l'IARC. Des études ont retrouvé l'ARN et les protéines du VHC dans des biopsies de patients y compris dans des cas de LDGCB VHC-positifs (55). Les données épidémiologiques confirment une association entre l'infection par le VHC et le risque de LDGCB. Une méta-analyse de l'InterLymph Consortium (2008) rapporte un risque multiplié par 2,2 et une large étude américaine (2013–2020) montre un risque quadruplé chez les patients atteints d'hépatite C chronique (2).

#### **5.7.5 Virus de l'hépatite B (VHB)**

Le VHB est également classé cancérogène de groupe 1 par l'IARC. Une méta-analyse réalisée en 2018 a montré que le risque de LDGCB est multiplié par 2 chez les patients HBs/Ag+ (56).

### **5.8 MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES**

L'obésité est associée à un risque accru de LDGCB. Le InterLymph Consortium a rapporté un OR de 1,80 chez les personnes avec un IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  par rapport à un IMC normal (57).

### **5.9 EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES**

Bien que les preuves spécifiques reliant les expositions professionnelles et environnementales au LDGCB soient limitées. Certaines substances chimiques sont reconnues comme des produits cancérogènes : le trichloroéthylène (TCE), le benzène, les polychlorobiphényles (PCBs), le 2,3,7,8-tétrachlordibenzo-p-dioxine (TCDD) et le 1,3-butadiene ainsi qu'une exposition prolongée à des produits agricoles comme le diazinon et des herbicides comme le glyphosate et le 2,4-D est également associée à un risque accru de LDGCB (2).

### **5.10 AUTRES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS**

Certains facteurs comme les conditions atopiques, le tabagisme, l'alcool, l'exposition au soleil / aux UV, les contraceptifs oraux et les transfusions sanguines ont été associés au risque de LDGCB mais les résultats sont souvent incohérents. Cependant, les preuves restent insuffisantes pour établir une relation définitive (2).

## **6. RAPPELS ANATOMO-HISTOLOGIQUES**

### **6.1 FONCTIONNEMENT GÉNÉRAL DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Le système immunitaire assure la défense de l'organisme contre les infections en activant deux réponses complémentaires : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

- Immunité innée : Elle constitue la première ligne de défense réagissant rapidement mais de manière non spécifique. Cette réponse est assurée par des barrières physiques (telles que la peau

et les muqueuses) et par des cellules spécialisées (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires, lymphocytes NK) capables de détecter et d'éliminer les agents pathogènes (29).

- Immunité adaptative : Elle intervient ultérieurement de manière plus ciblée grâce à des lymphocytes dotés de récepteurs spécifiques pour des antigènes particuliers. Cette réponse peut être cellulaire (lymphocytes T interagissant avec le complexe majeur d'histocompatibilité) ou humoraire (lymphocytes B produisant des anticorps via la transformation en plasmocytes) (29).

## 6.2 ORGANISATION DU SYSTÈME LYMPHOÏDE

Les lymphocytes proviennent du système lymphoïde où ils se forment et se différencient. Ce système comprend deux types d'organes :

- Les organes lymphoïdes primaires (ou centraux) : la moelle osseuse et le thymus. La moelle osseuse est le principal site de production des cellules sanguines et de maturation des lymphocytes B tandis que le thymus est le lieu de maturation des lymphocytes T.

- Les organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques) : ces organes sont responsables de l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Après avoir rencontré leur antigène, les lymphocytes s'activent et se transforment en cellules effectrices ou en cellules mémoires (29).

Les organes lymphoïdes secondaires peuvent être :

- Non encapsulés : appelés tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), ils se trouvent au niveau des muqueuses digestives (plaques de Peyer), des amygdales oropharyngées, des voies respiratoires et urinaires. Ils détectent les antigènes présents à la surface des muqueuses.
- Encapsulés : il s'agit de la rate et des ganglions lymphatiques qui jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance des antigènes d'origine sanguine ou tissulaire (29).

## 6.3 LA RATE

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux. Elle est impliquée dans la surveillance immunitaire des antigènes circulant dans le sang et participe à l'élimination des cellules sanguines vieillissantes. Histologiquement, la rate est composée de :

- La pulpe blanche, elle est constituée de nodules lymphoïdes organisés autour des artères appelés manchons péri-artériolaires. Ces nodules sont formés principalement de lymphocytes.
- La pulpe rouge, elle est formée de sinusoïdes veineux et de cordons cellulaires appelés cordons de Billroth. La pulpe rouge est impliquée dans la filtration du sang et l'élimination des cellules endommagées (29).

## 6.4 LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Les ganglions lymphatiques, au nombre de 500 à 1 000 dans le corps humain, sont souvent regroupés en régions spécifiques. Chaque ganglion est entouré d'une capsule conjonctive et organisé en trois zones principales :

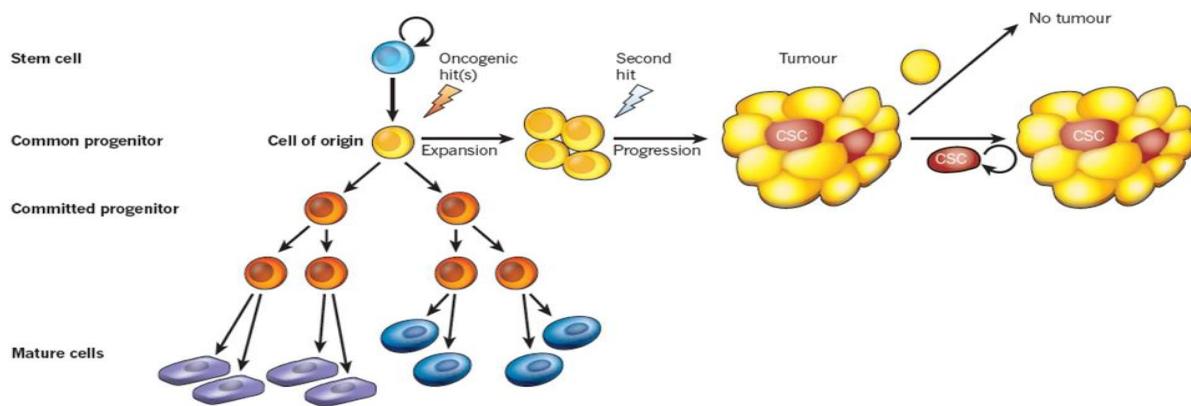
- La médullaire contenant des lymphocytes B et T, des plasmocytes et des macrophages.
- Le paracortex, il est riche en lymphocytes T et en cellules dendritiques.
- Le cortex qui est composé de follicules lymphoïdes où se trouvent les lymphocytes B activés et naïfs (29).

Les follicules lymphoïdes peuvent être classés en deux types : primaires lorsqu'ils ne sont pas activés et secondaires lors de l'activation antigénique. Les follicules secondaires se divisent en deux zones : une zone du manteau qui est composée de lymphocytes B naïfs et mémoires et un centre germinatif qui inclut une zone sombre riche en centroblastes et une zone claire contenant des centrocytes, des macrophages et des cellules dendritiques. Ce processus est crucial pour la formation des cellules effectrices et mémoires qui constituent des éléments essentiels de la réponse immunitaire adaptative (29).

## 6.5 LA NOTION DE « CELLULE D'ORIGINE » (CELL OF ORIGIN, COO)

Dans l'oncologie contemporaine, la notion de cellule d'origine (cell of origin, COO) est devenue centrale pour comprendre la physiopathologie des cancers y compris des lymphomes. Elle désigne la cellule normale qui est définie par sa lignée et son stade de différenciation et qui subit la première mutation oncogénique et amorçant ainsi le processus tumoral (Figure 2) (58).

Dans le LDGCB, l'identification de cette cellule fondatrice a permis de mieux définir les sous-types tumoraux, de préciser le pronostic et dans certains cas de guider les traitements. Les progrès en biologie moléculaire ont en effet permis de dépasser les critères purement morphologiques ou phénotypiques en introduisant une classification basée sur l'origine cellulaire. Afin d'uniformiser les classifications au niveau international, le Pathology Working Group du consortium InterLymph a proposé des systèmes de classification harmonisés facilitant la comparabilité des études, l'uniformité des diagnostics et l'optimisation de la prise en charge thérapeutique (59).



**Figure 2 :** Notion de COO et évolution tumorale (29)

## 7. PHYSIOPATHOLOGIE

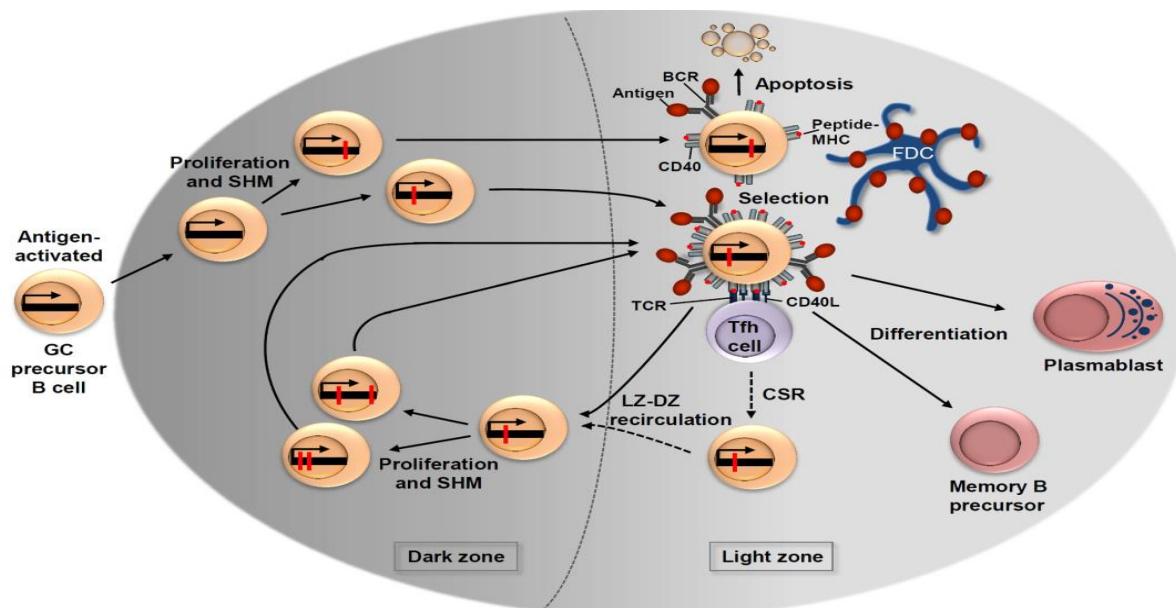
### 7.1 MÉCANISMES INITIAUX DE LA PATHOGENÈSE DU LDGCB

Le LDGCB prend naissance à partir de lymphocytes B matures ayant franchi différents stades de différenciation. Ces cellules subissent progressivement une série de modifications génétiques qui altèrent les mécanismes normaux de régulation de l'expression des gènes favorisant ainsi leur transformation maligne. Après leur différenciation initiale dans la moelle osseuse, les lymphocytes B migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où ils sont exposés à leurs antigènes spécifiques. À ce stade, ils pénètrent dans les follicules secondaires et plus précisément dans une structure hautement spécialisée appelée centre germinatif (CG). C'est dans cet environnement qu'ils entament un processus de différenciation en centroblastes, cellules à forte capacité proliférative, qui évoluent ensuite en centrocytes avant de devenir soit des plasmocytes, soit des cellules B mémoires (28). La pathogenèse du LDGCB est étroitement liée à la transformation maligne de lymphocytes B ayant été activés dans le contexte très contrôlé du réseau réactionnel du CG. Il se développe en réponse à une stimulation antigénique et joue un rôle central dans l'optimisation de la spécificité des anticorps grâce à des mécanismes complexes de sélection clonale et de diversification somatique (28).

Sur le plan structurel, le CG est organisé en deux compartiments fonctionnels : la zone sombre (dark zone, DZ) et la zone claire (light zone, LZ). Dans la DZ, les lymphocytes B activés se multiplient rapidement et subissent une hypermutation somatique (SHM), un mécanisme destiné à optimiser la reconnaissance antigénique de leurs récepteurs de surface (BCR, B-cell receptor). Cette étape repose principalement sur l'action de l'enzyme AID (activation-induced cytidine

deaminase) également impliquée dans la recombinaison de classe des immunoglobulines (CSR) (60).

Une fois cette phase achevée, les cellules migrent vers la LZ où elles interagissent avec les cellules dendritiques folliculaires et les lymphocytes T folliculaires auxiliaires. À ce stade, une sélection rigoureuse est opérée : seules les cellules dont les récepteurs présentent une affinité élevée pour l'antigène sont retenues et poursuivent leur maturation en plasmoblastes ou en cellules B mémoires tandis que les autres sont éliminées par apoptose. Certaines cellules sélectionnées peuvent également retourner en DZ pour initier de nouveaux cycles de prolifération et d'hypermutation somatique. Cette alternance répétée entre phases de mutation et de sélection expose le génome des lymphocytes B à un risque accru d'erreurs de réPLICATION, de cassures double brin et de remaniements chromosomiques (Figure 3). L'émergence du LDGCB repose sur l'accumulation progressive d'anomalies génétiques multiples. Ces altérations comprennent des translocations chromosomiques, des hypermutations somatiques aberrantes ainsi que des variations du nombre de copies de certains gènes. Bien qu'issues de mécanismes physiologiques normalement contrôlés dans les cellules B, ces anomalies finissent par perturber des gènes majeurs de la régulation cellulaire qu'il s'agisse de gènes suppresseurs de tumeurs ou de proto-oncogènes jouant un rôle central dans la transformation néoplasique des lymphocytes (61).



**Figure 3 :** Mécanismes dynamiques du centre germinatif (60)

## 7.2 ORIGINE CELLULAIRE ET PROFIL GÉNIQUE

Le profilage génique a permis d'identifier deux sous-types moléculaires majeurs du LDGCB : GCB (germinal center B-cell-like) et ABC (activated B-cell-like) en rapport avec des origines cellulaires et des comportements biologiques distincts. Cette classification, désormais intégrée à la classification OMS, a une valeur pronostique importante. En raison de l'accès limité aux analyses transcriptionnelles, des méthodes alternatives comme l'algorithme immunohistochimique de Hans (basé sur CD10, BCL6 et MUM1) sont utilisées en pratique (12). D'autres modèles intègrent des marqueurs supplémentaires comme GCET1, FOXP1 ou LMO2 pour affiner cette distinction. Ces avancées permettent une meilleure compréhension des mécanismes biologiques du LDGCB. (62).

## 7.3 ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES ET PATHOGÉNIE MOLÉCULAIRE

Le séquençage de nouvelle génération a permis de dévoiler la complexité génétique du LDGCB, chaque cas pouvant comporter entre 30 et plus de 100 mutations somatiques avec jusqu'à 150 gènes impliqués dans la transformation maligne (63). Cette hétérogénéité ne se limite pas aux régions codantes du génome mais s'étend également aux éléments non codants tels que les ARN longs non codants, les microARN ainsi que les régions régulatrices (promoteurs et enhancers) qui pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques notamment via des approches épigénétiques ou des stratégies fondées sur le mécanisme de Silencing par Hybridation Antisens (ASHM : Antisense hybridization mediated silencing mechanism) (61).

Des analyses récentes ont mis en évidence des foyers de mutations au sein des enhancers en lien avec l'activité de l'enzyme AID (Activation-Induced cytidine Deaminase). Cette enzyme est essentielle à la diversification des immunoglobulines dans les centres germinatifs (CG) et provoque également des cassures de l'ADN favorisant les remaniements chromosomiques caractéristiques du LDGCB (Figure 4) (61).

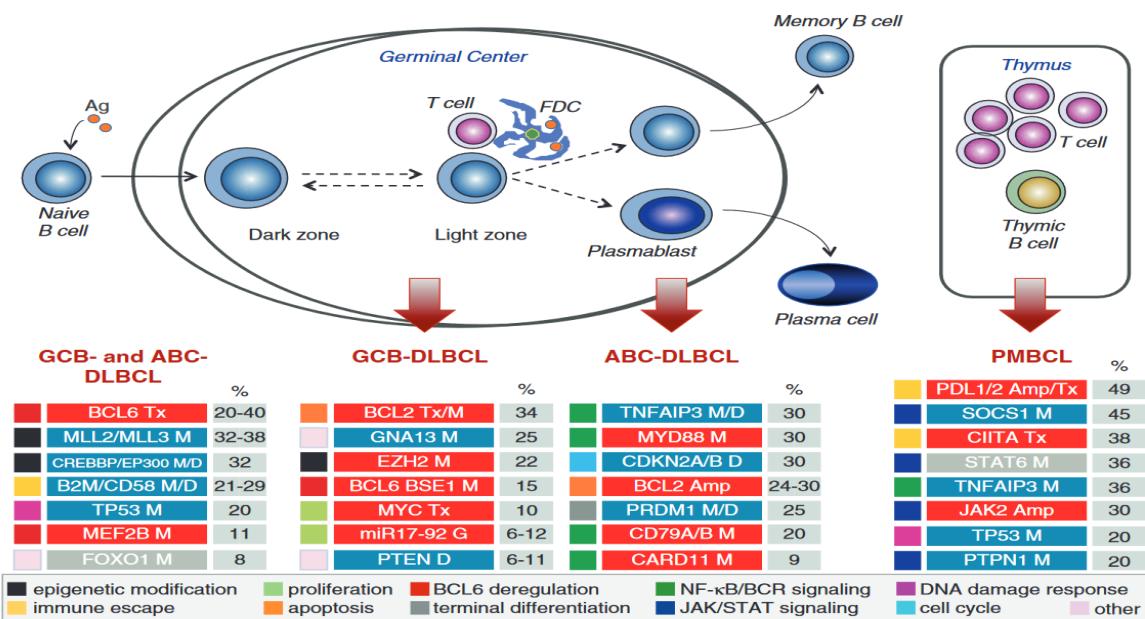


Figure 4 : Altérations génétiques les plus fréquemment retrouvées dans LDGCB-NOS (61)

### 7.3.1 Altérations génétiques retrouvées dans les DLBCL de type GCB et ABC

#### 7.3.1.1 Modifications des gènes régulateurs de la chromatine et des histones

Les mutations épigénétiques sont fréquentes dans le LDGCB, en particulier dans le sous-type GCB. Les gènes CREBBP et KMT2D sont souvent altérés (30 % des cas pour CREBBP/EP300) et qui jouent un rôle clé en perturbant l'acétylation ou la méthylation des histones en affectant ainsi l'expression de gènes comme BCL6 et TP53 (61,64).

Ces mutations sont précoces et à perte de fonction, elles créent un environnement épigénétique permissif à la transformation lymphomateuse en synergie avec des anomalies comme la surexpression de BCL2 (64). La perte de KMT2D est fréquente aussi dans les lymphomes folliculaires (80 %) qui altère les enhancers et favorise la progression vers un LDGCB (65).

#### 7.3.1.2 Dérégulation de BCL6

BCL6 est un facteur clé dans la réaction du GC. Il est indispensable pour maintenir les cellules B en état de prolifération tout en supprimant les réponses à l'ADN endommagé et en bloquant leur différenciation. Dans environ 30 % des cas, surtout dans le sous-type ABC, des translocations impliquent BCL6 qui le placent sous le contrôle de promoteurs constitutifs empêchant sa régulation normale (66).

D'autres altérations génétiques perturbent sa régulation transcriptionnelle notamment des mutations somatiques dans la région 5' non codante (~75 % des cas) et les mutations de CREBBP/EP300 et MEF2B (~15 % des cas) qui empêchent son interaction avec le corépresseur CABIN1 et FBXO11 qui stabilisent anormalement la protéine BCL6 (61).

#### **7.3.1.3 Mécanismes d'évasion immunitaire**

Le LDGCB échappe à la surveillance immunitaire par plusieurs mécanismes notamment la perte d'expression du complexe HLA de classe I (environ 60 % des cas) qui est souvent liée à des mutations de B2M ou des loci HLA. Cette perte est fréquente dans les formes issues d'un lymphome folliculaire (61). Des anomalies du gène CD58 (20 % des cas) renforcent cet échappement et surtout lorsqu'elles sont associées à la perte de HLA-I (67). La baisse d'expression du HLA de classe II (40–50 % des cas) est liée à des altérations du gène CII-TA, elle est également fréquente et de mauvais pronostic(61).

#### **7.3.1.4 Mutations de FOXO1**

FOXO1 est un facteur de transcription fondamental dans le programme de la zone sombre du GC. Sa régulation dépend de la cascade PI3K/AKT qui en contrôle la localisation cytoplasmique via une phosphorylation en T24. Dans 8 à 10 % des LDGCB, on observe des mutations autour de ce site critique ou dans la région initiatrice de la protéine empêchant ainsi son exportation hors du noyau (68).

### **7.3.2 Altérations génétiques associées au LDGCB type GCB**

#### **7.3.2.1 Translocations impliquant BCL2**

Le gène BCL2 est normalement réprimé dans les cellules B du centre germinatif par BCL6, il joue un rôle clé dans la régulation de l'apoptose (69). Dans 30 à 40 % des LDGCB, une translocation (14 ; 18) entraîne sa surexpression en le plaçant sous le contrôle du promoteur des immunoglobulines. Sa surexpression favorise la survie des cellules tumorales et est associée à un mauvais pronostic surtout en cas de co-dérégulation avec MYC (61).

#### **7.3.2.2 Translocations impliquant MYC**

Le gène MYC code pour un facteur de transcription impliqué dans des fonctions cellulaires cruciales telles que la prolifération, le métabolisme, l'apoptose et la réPLICATION de l'ADN. Dans 10 à 14 % des LDGCB, MYC est activé de manière aberrante via des translocations qui le placent sous le contrôle des loci des immunoglobulines, ce qui conduit à une expression excessive. Ces translocations sont associées à une évolution clinique défavorable (70).

### 7.3.2.3 Mutations du gène EZH2

Le gène EZH2 code pour une enzyme clé du complexe PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2). EZH2 joue un rôle déterminant dans la régulation du programme transcriptionnel du CG notamment par l'inhibition de l'expression de gènes tels que : IRF4, PRDM1 ou CDKN1A (71).

### 7.3.2.4 Altérations de la voie Gα13

Les récepteurs S1PR2 et P2RY8 régulent le positionnement et la survie des cellules B du centre germinatif via la voie Gα12/13. Des mutations inactivatrices de cette voie sont présentes dans environ 20 % des LDGCB. Leur perte favorise la survie prolongée et la dissémination des cellules B induisant des lymphomes dans les modèles murins (72).

### 7.3.2.5 Mutations de TNFRSF14

Le gène TNFRSF14 est impliqué dans les interactions immunitaires. Il présente des mutations dans 9 à 22 % des LDGCB qui entraînent une perte de sa fonction. Son inactivation via la perturbation de son interaction avec le ligand BTLA, favorise la prolifération des cellules B et le développement de lymphomes sur des modèles murins (61).

## 7.3.3 Lésions génétiques associées au LDGCB type ABC

### 7.3.3.1 Mutations impliquées dans la signalisation du BCR

Dans le LDGCB de type ABC, la voie du BCR est souvent activée de façon chronique, imitant une stimulation antigénique prolongée. Cette activation est liée à des mutations de CD79A/B (environ 20 % des cas), notamment au niveau du résidu Y196, qui empêchent l'inhibition par la kinase Lyn (73). Des mutations activatrices de CARD11 (9 % des cas) favorisent aussi l'activation de NF-κB. Ce processus rend les tumeurs sensibles aux inhibiteurs de BTK (61).

### 7.3.3.2 Mutations du gène MYD88

Près d'un tiers des LDGCB de type ABC présentent une mutation MYD88 L265P au niveau du domaine TIR, ce qui entraîne une activation constitutive du complexe MYD88–IRAK et une stimulation persistante de la voie NF-κB. Ces tumeurs activent également la voie JAK/STAT3 de manière autocrine, ce qui est essentiel à leur survie (74). Si les mutations MYD88 isolées ne prédisent pas une réponse aux inhibiteurs de BTK, leur association avec des mutations de CD79A/B rend les cellules particulièrement sensibles à cette thérapie ciblée (61).

### 7.3.3.3 Inactivation du gène TNFAIP3 (A20)

Le gène TNFAIP3 (A20) est un régulateur clé de la voie NF-κB, il est inactivé dans environ 30 % des LDGCB de type ABC.

Cette inactivation par mutations, délétions ou altérations fonctionnelles, entraîne une activation constitutive de NF-κB qui confirme son rôle de suppresseur tumoral (75).

#### **7.3.3.4 Autres voies d'activation oncogénique**

En plus de NF-κB, la signalisation BCR active les voies PI3K, ERK et NFAT, offrant plusieurs cibles thérapeutiques. Leur inhibition combinée, comme celle de NF-κB et PI3K, peut produire une toxicité considérable soutenant des stratégies de traitement combiné (61).

#### **7.3.3.5 Blocage de la différenciation post-CG**

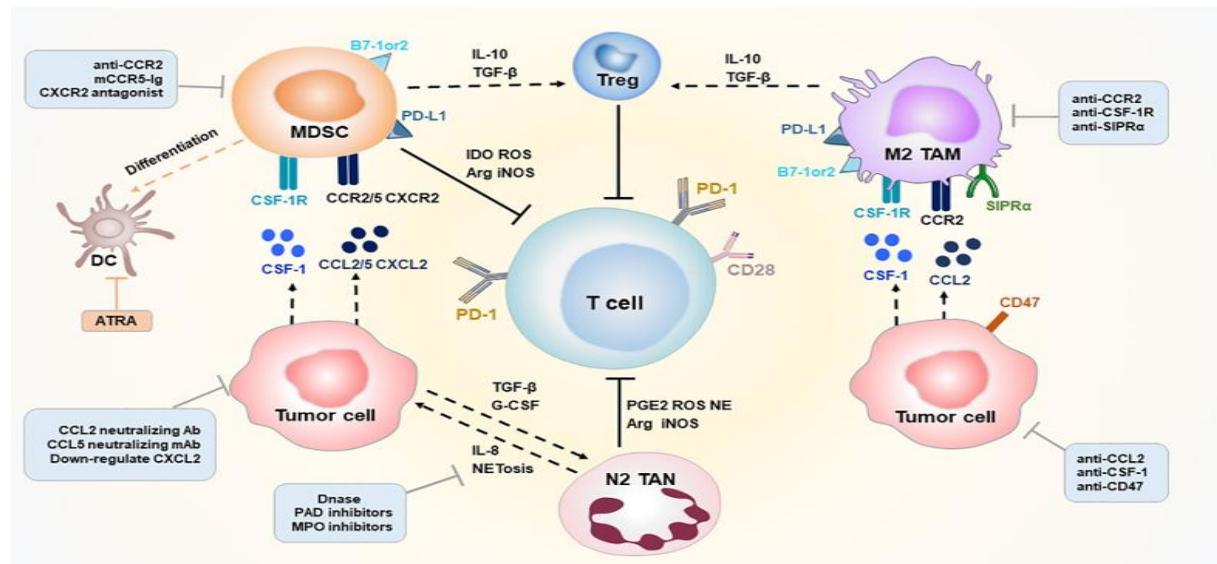
Dans le LDGCB de type ABC, la différenciation des cellules B en plasmocytes est bloquée par l'inactivation de PRDM1 (BLIMP1) qui constitue un facteur clé de ce processus. Environ 25 % des cas présentent des mutations ou délétions de PRDM1 et un autre quart une répression transcriptionnelle qui est souvent liée à BCL6 (61).

#### **7.3.3.6 Autres altérations génétiques fréquentes**

Dans le LDGCB de type ABC, on observe fréquemment des amplifications de BCL2 (>30 %), des délétions de CDKN2A/B (~30 %) et des gains du chromosome 19q incluant le locus SPIB (~27 %) (61).

### **8. LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL (MET) DU LDGCB**

Le LDGCB résulte d'interactions complexes entre cellules tumorales et éléments non tumoraux constituant le MET qui joue un rôle clé dans la croissance, l'invasion et la dissémination du lymphome (76). Ce MET inclut des composantes cellulaires (fibroblastes, cellules immunitaires, endothéliales, souches mésenchymateuses) et non cellulaires (cytokines, facteurs de croissance, matrice extracellulaire, hormones, virus) (76). Plusieurs populations immunitaires et stromales sont impliquées : macrophages associés à la tumeur (TAM), cellules myéloïdes suppressives (MDSC), neutrophiles associés à la tumeur (TAN), cellules NK, fibroblastes associés au cancer (CAF), cellules dendritiques (DC) et les plaquettes (Figure 5) (19,77,78).



**Figure 5 :** Le MET dans les lymphomes B (19)

### 8.1 LES MACROPHAGES ASSOCIÉS AUX TUMEURS (TAM)

Les TAM sont des acteurs clés du MET avec une polarisation fonctionnelle en 02 phénotypes : les macrophages M1 (pro-inflammatoires et antitumoraux) et les M2 (immunosuppresseurs et pro-tumoraux) (79). Dans le LDGCB, leur rôle reste controversé. Les cellules tumorales sécrètent des chimiokines comme CCL2 qui recrutent les TAM via le récepteur CCR2 et activent des voies intracellulaires (PI3K/AKT, MAPK/p38, JAK/STAT3) favorisant angiogenèse et survie cellulaire (80,81). La polarisation M2 est induite par les cytokines IL-4 et IL-13 et la surexpression de CSF1R (82). Les M2 sécrètent divers médiateurs favorisant la progression tumorale : facteurs angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF-2...), enzymes de dégradation matricielle (MMP2, MMP9...) et molécules immunosuppressives (IL-10, TGF-β...) (83). Les voies STAT1, MYD88, TRIF régulent les M1 tandis que STAT6 (activée par IL-4/IL-13) régule les M2 (84,85).

### 8.2 LES CELLULES MYÉLOÏDES SUPPRESSIVES (MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS : MDSC)

Depuis les années 2000, Gabrilovich et al. a identifié le rôle des MDSC dans l'immunosuppression tumorale notamment dans le LDGCB (86). elles proviennent de progéniteurs myéloïdes immatures bloqués dans leur différenciation sous l'effet de signaux inflammatoires du MET (87,88). On distingue deux sous-types principaux : les PMN-MDSC (proches des neutrophiles, CD11b+, CD33+, CD15+/CD66b+) et les M-MDSC (proches des monocytes, CD14+) (89,90).

Elles inhibent la réponse immunitaire via la production d'ARG1, NO, IL-10, TGF- $\beta$ , PGE2 (COX-2) et IDO1 en altérant la fonction des lymphocytes T et B, tout en favorisant les Tregs. Leur accumulation est aussi associée à une surexpression de PD-L1 et S100A12 contribuant à l'échappement tumoral. Chez les patients atteints de LDGCB, cibler les MDSC pourrait renforcer l'efficacité des traitements notamment en association avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme les anti-PD-1 (19).

### **8.3 LES NEUTROPHILES ASSOCIÉS AUX TUMEURS (TAN)**

Les neutrophiles, initialement impliqués dans l'inflammation aiguë, jouent également un rôle important dans les contextes tumoraux y compris le LDGCB. Leur accumulation dans le MET est souvent associée à un mauvais pronostic bien que leur rôle soit ambivalent (19). Ils dérivent des progéniteurs myéloïdes (GMPs) et ils sont activés par des facteurs comme GM-CSF et G-CSF et présentent un phénotype CD14–CD15+CD66b+CD16+ (91).

Leur recrutement est médié par les récepteurs CXCR2, CXCR4 et CXCR5 en réponse à des chimiokines comme CXCL12 qui favorisent leur rétention intra-tumorale (91). Selon les signaux présents, deux sous-types peuvent se former :

- Les neutrophiles N1 qui sont caractérisés par : activité anti-tumorale, induits par l'IFN- $\beta$ , produisent ROS, MPO, protéases et IL-8, stimulant les cellules NK (17).
- Les neutrophiles N2 qui sont : pro-tumoraux, activés par le TGF- $\beta$ , favorisent l'angiogenèse, l'immunosuppression et l'instabilité génétique via l'oxyde nitrique (17).

Les TAN sécrètent des médiateurs pro-tumoraux tels que l'arginase-1 (ARG1), le VEGF et la MMP-9, cette dernière étant associée à un risque accru de métastases et à un mauvais pronostic (17). Dans le LDGCB, l'infiltration neutrophile du MET serait liée à la progression tumorale et à une réduction de la survie. La voie CXCL8/CXCR1 apparaît ainsi comme une cible thérapeutique potentielle pour limiter leur impact (17).

### **8.4 LES FIBROBLASTES ASSOCIÉS AU CANCER (CAF)**

Les lymphocytes T (LyT) jouent un rôle fondamental dans le MET en régulant les réponses immunitaires. On distingue les LyT CD4+ auxiliaires qui coordonnent la réponse immune et les LyT CD8+ cytotoxiques qui détruisent les cellules tumorales (92).

Les LyT CD8+ se divisent en plusieurs sous-types fonctionnels :

- Tc1 : activés par l'IL-12, ils produisent de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  avec une forte activité cyto-toxique,

- Tc2 : sécrètent IL-4, IL-5, IL-10 mais peu ou pas d'IFN- $\gamma$  en limitant leur effet antitumoral.
- Tc9 : induits par IL-4 et TGF- $\beta$ , ils produisent de l'IL-9 mais manquent de granzyme B. L'IL-9, bien que bénéfique dans certains cancers, favorise la résistance tumorale et l'expression de p21CIP1 dans le LDGCB ce qui est associé à un pronostic défavorable,
- Tc17 : activés par IL-6, IL-21 et TGF- $\beta$ , ils produisent IL-17 et IL-22 mais peu de molécules cytotoxiques. L'IL-17 est liée à la croissance tumorale, à la résistance aux inhibiteurs de PD-1 et à une infiltration accrue des MDSC dans plusieurs cancers (17).

Les cellules T régulatrices (Tregs) (CD4+ CD25+ FOXP3+) sécrètent des cytokines immuno-suppressives (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35) et expriment CTLA-4. Leur forte infiltration tumorale (comme le LDGCB) est associée à un mauvais pronostic car elles inhibent l'activité des LyT cytotoxiques (93).

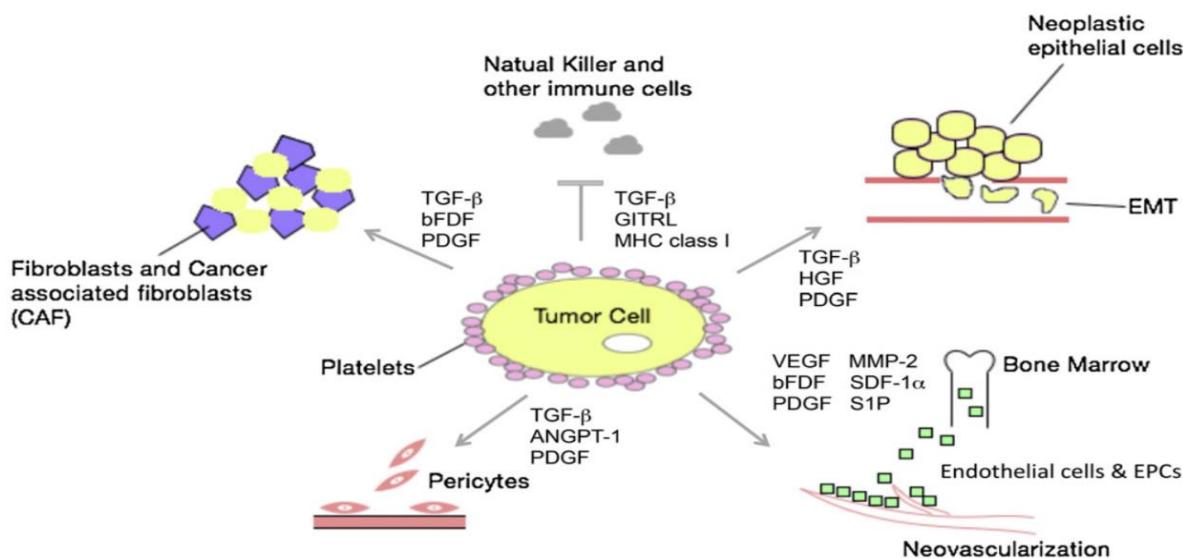
## 8.5 LES PLAQUETTES

Les interactions entre les plaquettes et les cellules cancéreuses jouent un rôle fondamental dans la progression tumorale et la formation de métastases. L'idée que la thrombose soit liée au cancer remonte à la fin du XIXe siècle avec les observations de Trouseau et Billroth qui ont suggéré une association entre les deux phénomènes (94). Un siècle plus tard, les travaux de Gasic et al. ont démontré que la thrombocytopenie pouvait réduire la métastase chez la souris suggérant ainsi que l'agrégation des plaquettes favorise la dissémination tumorale. Ce phénomène est maintenant bien établi sous le terme de "tumor cell-induced platelet aggregation" (TCIPA) où des éléments clés de cette interaction incluent la libération de molécules comme l'ADP, les métalloprotéinases matricielles MMP-2 ainsi que la génération de thromboxane A2 par les plaquettes qui sont souvent activées par des protéinases issues des cellules tumorales (95). L'adhésion des plaquettes aux cellules tumorales est facilitée par des récepteurs spécifiques notamment GPIb-IX-V et GPIIb/IIIa qui jouent un rôle crucial dans la formation de métastases (96). De plus, le récepteur TLR4 des plaquettes intervient également dans ce processus en renforçant encore l'interaction entre plaquettes et cellules cancéreuses (78).

Les plaquettes jouent un rôle majeur dans la progression tumorale en favorisant la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses (Figure 6) (97).

Elles protègent la tumeur contre la cytotoxicité et facilitent leur migration ainsi qu'elles soutiennent l'angiogenèse par la libération de facteurs tels que le VEGF et le bFGF. Elles influencent également le MET en stimulant la transition épithélio-mésenchymateuse et en modulant les

cellules stromales notamment les fibroblastes et les cellules endothéliales via la sécrétion de cytokines comme le TGF- $\beta$  et le HGF (98). Par ailleurs, elles participent à l'angiogenèse en sécrétant le PDGF, le VEGF et l'IL-6, modifient la perméabilité vasculaire et facilitent la dissémination des cellules tumorales (99). Les plaquettes contribuent aussi à la transformation des CAF en renforçant un MET favorable à la croissance du lymphome (78). Sur le plan immunitaire, elles aident à l'évasion tumorale en inhibant l'activité des cellules NK et favorisent la formation de niches métastatiques par la libération de chimiokines telles que le CXCL-5 et le CXCL-7 (78,100).



**Figure 6 :** Effets des plaquettes activées sur le MET (78)

## 9. CLASSIFICATION

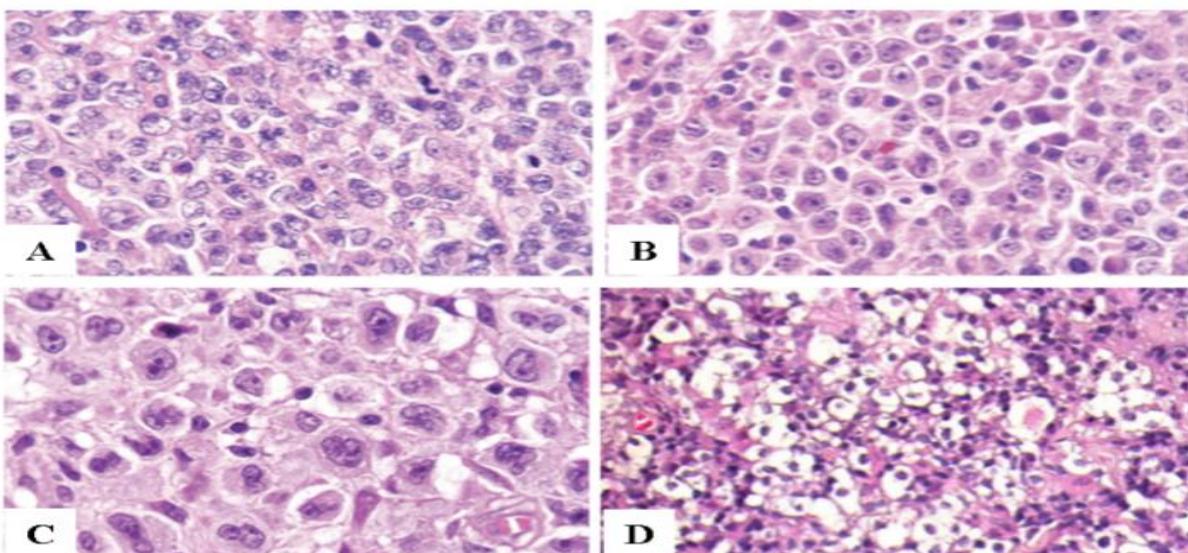
### 9.1 MORPHOLOGIQUE

Le LDGCB se caractérise histologiquement par une prolifération diffuse de cellules B de taille moyenne à grande entraînant le plus souvent une destruction complète de l'architecture ganglionnaire. Il présente une grande hétérogénéité morphologique, classée par l'OMS (2016) en trois variants principaux (Figure 7) :

- Centroblastique qui est le plus fréquent, dominé par des centroblastes et souvent associé au sous-type moléculaire centro-germinatif (GCB) (101).
- Immunoblastique qui est marqué par la prédominance de cellules à nucléole central et lié à un pronostic défavorable (102,103).

- Anaplasique qui est composé de cellules géantes, très atypiques et parfois mimant un carcinome ou une maladie de Hodgkin (104).

Ces variantes peuvent coexister avec une infiltration de lymphocytes T ou d'histiocytes.



**Figure 7 :** Apparences microscopiques des variantes du LDGCB : A. Variante centroblastique, B. Variante immunoblastique, C. Variante anaplasique, D. Variante à cellules claires (105)

## 9.2 IMMUNO-PHÉNOTYPIQUE

Les cellules tumorales du LDGCB dérivent des lymphocytes B matures et expriment les marqueurs pan-B classiques (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), bien que certaines pertes d'expression puissent survenir (106). Le CD30 est présent dans 10 à 20 % des cas notamment dans le variant anaplasique (107). Le CD5 est exprimé dans 5 à 10 % des cas et surtout dans les formes « de novo », une entité à distinguer des lymphomes du manteau qui exprime la cycline D1 ou SOX11 (108). Certaines formes présentent une co-expression de MYC et BCL2, appelées « double-expresseurs » (116). Concernant les marqueurs de différenciation B, CD10 est exprimé dans 30 à 50 % des cas, BCL6 dans 60 à 90 %, et MUM1 (IRF4) dans 35 à 65 % avec une co-expression BCL6/MUM1 dans environ 50 % des cas (109). L'indice de prolifération (Ki67) est souvent élevé dépassant les 40 % et pouvant atteindre 90 % (106).

### 9.3 SELON L'ORIGINE CELLULAIRE (COO – CELL-OF-ORIGIN)

#### 9.3.1 Algorithme de Hans

Décrit en 2004, l'algorithme de Hans représente l'une des premières tentatives standardisées pour classer les LDGCB en deux sous-types moléculaires principaux : GCB (type centre germinatif) et non-GCB (type activé). Cette méthode repose sur l'analyse immunohistochimique de trois marqueurs clés : CD10, BCL6 et MUM1(Multiple Myeloma Oncogene 1) avec un seuil de positivité fixé à 30 % pour chacun d'eux (12).

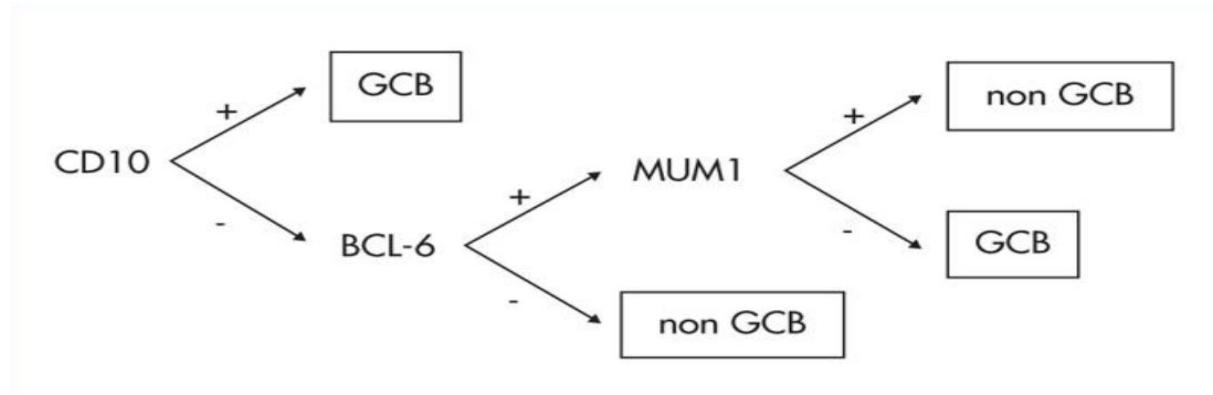
Le principe de cet algorithme est basé sur une approche séquentielle (Figure 8) :

Si CD10 positif : GCB.

Si CD10 négatif mais BCL6 positif et MUM1 négatif : GCB.

Dans tous les autres cas (CD10-, BCL6- ou MUM1+), le profil est considéré non-GCB.

La classification en sous-groupes GCB et non-GCB permet d'identifier des profils pronostiques distincts avec une survie globale à 5 ans d'environ 76 % dans le groupe GCB contre 34 % dans le groupe non-GCB (101) soulignant son utilité clinique. D'autres approches, comme celles proposées par Visco-Young, Choi, Muris, Nyman ou Tally, ont également été développées (106).



**Figure 8 :** Algorithme immunohistochimique de Hans (12)

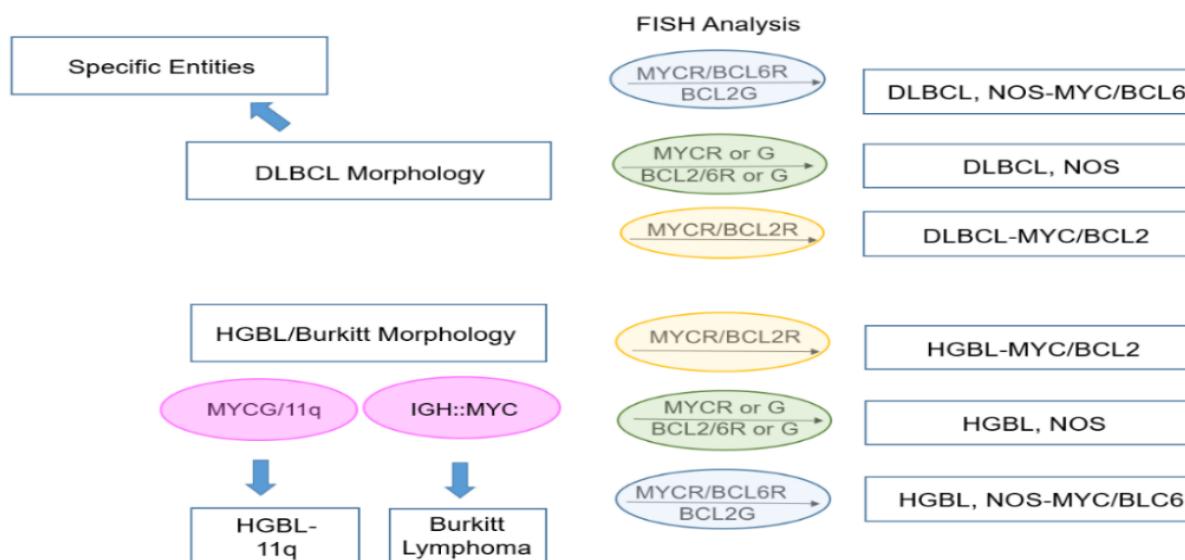
#### 9.3.2 RT-MLPA

La RT-MLPA (Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) est une technique moléculaire utilisée pour analyser l'expression de 21 gènes à partir de tissus FFPE, elle permet une classification précise des sous-types de LDGCB : GCB, ABC, PMBL et

formes associées à l'EBV (106,110). Plus performante que les algorithmes immunohistochimiques, elle améliore la stratification pronostique notamment pour les cas inclassables (110,111). Le panel inclut des marqueurs spécifiques : LMO2, MYBL1, BCL6 (GCB), IRF4, FOXP1, BLIMP1, SPIB, CD79A (ABC) ainsi que d'autres gènes impliqués dans la signalisation, la prolifération et la différenciation (110).

#### 9.4 CLASSIFICATION OMS 2022

La classification OMS 2022 des tumeurs hémato-lymphoïdes en parallèle avec l'International Consensus Classification (ICC), elle actualise les critères diagnostiques des hémopathies malignes (112,113). Bien que globalement convergentes, les deux classifications diffèrent sur certains points notamment la reconnaissance des entités provisoires par l'ICC qui sont non retenue par l'OMS (Annexe A). Plusieurs entités provisoires de l'édition 2016 ont été intégrées dans cette nouvelle version (114). L'OMS 2022 adopte une approche fondée sur des critères essentiels et souhaitables (Annexe B). Pour les lymphomes à grandes cellules B dont le LDGCB est le plus fréquent, 17 entités distinctes sont désormais reconnues selon des critères morphologiques, génétiques, viraux ou topographiques (Figure 9) (112).



**Figure 9 :** Algorithme de classification des lymphomes B agressifs selon l'OMS 2022 (115)

##### 9.4.1 Lymphome diffus à grandes cellules B, Not Otherwise Specified (LDGCB, NOS)

Le LDGCB, NOS est la forme la plus fréquente d'origine souvent ganglionnaire mais pouvant aussi toucher des sites extraganglionnaires.

Il peut survenir de novo ou suite à une transformation de lymphomes B indolents ou plus rarement d'un lymphome de Hodgkin nodulaire. Sur le plan moléculaire, le profil d'expression génique (GEP) distingue les sous-types GCB et ABC, cette classification est également adoptée par l'ICC (113). Cependant la classification moléculaire n'est pas encore recommandée systématique ni par l'OMS ni par l'ICC (115).

#### **9.4.2 Lymphome B à grandes cellules riche en lymphocytes T et en histiocytes (THRLBCL)**

Il s'agit d'un LNH rare, pouvant impliquer les ganglions lymphatiques ainsi que des sites extra-ganglionnaires (116). La grande variabilité morphologique des cellules tumorales peut faire évoquer des blastes ou des cellules de type Reed-Sternberg compliquant le diagnostic différentiel notamment avec le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) (117). Sur le plan génétique, le THRLBCL partage plusieurs altérations avec le NLPHL comme des mutations de JUNB, DUSP2, SGK1, SOCS1 et CREBBP (118). Selon les critères de l'OMS 2022, tout cas présentant des zones caractéristiques du NLPHL doit être reclassé dans cette entité (112).

##### **9.4.2.1 DLBCL/HGBL avec réarrangements de MYC et BCL2**

Dans la classification OMS 2016, les lymphomes B agressifs avec réarrangements de MYC, BCL2 et/ou BCL6 étaient regroupés en une entité distincte en raison de leur mauvais pronostic. La révision de 2022 introduit deux changements majeurs :

- Une nouvelle terminologie, DLBCL/HGBL, englobant le LDGCB et le lymphome B de haut grade pour refléter leur hétérogénéité morphologique et éviter une reclassification post-FISH. L'ICC maintient toutefois le terme « lymphome B de haut grade » (119).
- La nouvelle classification restreint cette entité aux cas avec réarrangements de MYC et BCL2 avec ou sans BCL6 (DLBCL/HGBL-MYC/BCL2). Les formes MYC/BCL6 sans BCL2, biologiquement hétérogènes, sont exclues (119). Ces lymphomes sont souvent diagnostiqués à un stade avancé avec atteinte fréquente de la moelle osseuse et du SNC (115).

##### **9.4.2.2 Lymphome à grandes cellules B ALK-positif**

Il s'agit est une forme rare et aggressive, il est caractérisée par une morphologie immunoblastique ou plasmablastique. Aucune modification majeure n'a été apportée à sa classification dans l'OMS-2022 (115). La majorité des cas montrent une activation de la voie STAT3 et une expression fréquente du proto-oncogène MYC (120).

#### **9.4.2.3 Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement du gène IRF4**

Anciennement considéré comme un variant du lymphome folliculaire, ce lymphome est désormais reconnu par l'OMS 2022 comme un sous-type distinct de LDGCB en raison de la prédominance de grandes cellules. Il touche principalement les enfants et adolescents avec une localisation fréquente au niveau des amygdales et des ganglions cervicaux et une présentation clinique souvent limitée au stade I (121). Sur le plan morphologique, il peut être folliculaire, mixte ou diffus et il exprime les marqueurs pan-B comme CD10, BCL2, BCL6, et MUM1. Des mutations récurrentes d'IRF4 notamment la fusion IGH:IRF4 ainsi que des anomalies cytogénétiques (pertes 11q, 17p ; gains 7) sont caractéristiques (115).

#### **9.4.2.4 Lymphome B de haut grade avec anomalies du chromosome 11q**

Précédemment nommé « type Burkitt avec altérations du 11q », ce lymphome est désormais reconnu comme une entité distincte par l'OMS 2022 et l'ICC. Il touche principalement les enfants et adolescents avec une prédisposition pour les régions ORL et le tube digestif (115). Morphologiquement, il présente des cellules de taille intermédiaire entre celles du lymphome de Burkitt et des formes blastiques avec un aspect en ciel étoilé prononcé. Son profil immunophénotypique est proche de celui du Burkitt (CD10+, BCL6+, BCL2-) associé à un index de prolifération supérieur à 90 %. Il ne comporte pas de réarrangement de MYC contrairement au Burkitt mais il montre des gains et pertes sur le chromosome 11q ainsi que des mutations associées aux LDGCB telles que celles de GNA13 (122).

#### **9.4.2.5 Granulomatose lymphomatoïde (lymphomatoid granulomatosis (LYG))**

Il s'agit d'une prolifération lymphoïde B à composante angiocentrique et angiodestructive, elle touche préférentiellement les sites extraganglionnaires avec une atteinte pulmonaire quasi constante (115). Cette entité est associée à l'infection par l'EBV (123).

Des réarrangements clonaux des gènes des immunoglobulines sont fréquemment observés notamment dans les formes de grade 2 ou 3. En contexte d'immunodéficience, des lésions similaires doivent être reclassées selon la classification OMS 2022 comme les troubles lymphoprolifératifs polymorphes EBV+ de type LYG (115).

#### **9.4.2.6 Lymphome diffus à grandes cellules B - EBV positif (LDGCB-EBV)**

Le LDGCB-EBV se définit par la présence prédominante de cellules tumorales infectées par l'EBV soulignant son rôle pathogénique. Il soit plus fréquent en Asie ou en Amérique latine. Ce

lymphome peut toucher les sites nodaux ou extranodaux et il se caractérise par un infiltrat polymorphe composé de centroblastes, d'immunoblastes et parfois de cellules de type Reed-Sternberg. Des signes histologiques tels que l'angio-invasion et les nécroses géographiques orientent vers la recherche d'EBV (124). Au niveau moléculaire, des anomalies touchent les voies NF-κB, NOTCH, WNT et JAK/STAT avec des mutations spécifiques du LDGCB-EBV telles que CCR6, DAPK1 et PD-L1 (125).

#### **9.4.2.7 Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique (CI-DLBCL)**

Le CI-DLBCL est un sous-type rare de LDGCB, il est souvent associé à l'EBV et survenant dans des cavités corporelles naturelles ou artificielles dans un contexte d'inflammation chronique prolongée. Il apparaît généralement après une longue latence (10 à 35 ans) liée à des états inflammatoires persistants (ex. : pyothorax, implants chirurgicaux). Les cellules tumorales centroblastiques ou immunoblastiques présentent une croissance angiodestructive et des nécroses. Le phénotype B est conservé mais des expressions aberrantes (CD30, marqueurs T) peuvent être observées (126). Sur le plan génétique, on note des mutations de TP53, des délétions de TNFAIP3, une perte d'expression des HLA classe I et des caryotypes complexes (115).

#### **9.4.2.8 Lymphome B diffus à grandes cellules lié à une fibrose associée (FA-LBCL)**

Le FA-LBCL a été précédemment répertorié comme une variante du CI-DLBCL dans la classification OMS 2016 mais en raison de sa présentation caractéristique et de son évolution clinique généralement indolente, il a été reconnu comme une entité distincte dans la classification OMS 2022 et par l'ICC. Ce lymphome présente des mécanismes d'immunosuppression locale qui favorisent l'échappement des cellules B positives à l'EBV (127). Le FA-LBCL se développe dans des cavités de cystes ou pseudocystes, souvent dans l'espace péri-implant des implants mammaires, des hématomes chroniques ou des lésions intracardiaques et intravasculaires telles que les myxomes atriaux ou les greffes endovasculaires (128). Des translocations de BCL6 ou MYC ont été occasionnellement décrites (115).

#### **9.4.2.9 Lymphome B à grandes cellules associé aux épanchements (FO-LBCL : Fluid overload-associated large B-cell lymphoma)**

Le FO-LBCL se caractérise par des effusions séreuses sans masse tumorale initiale, il est retrouvé principalement chez les personnes âgées et souvent en contexte de surcharge liquidienne.

Les épanchements touchent préférentiellement la plèvre puis le péricarde et le péritoine. Les cellules tumorales présentent une hétérogénéité morphologique avec expression variable des marqueurs pan-B (CD20 parfois absent), un profil non-GCB fréquent et une expression inconstante de CD30 (129). Sur le plan génétique, on retrouve des délétions de 3p et 6q ainsi que des mutations de MYD88 et IRF4 (115).

#### **9.4.2.10 Lymphome plasmablastique (PBL : Plasmablastic lymphoma)**

Le PBL est un lymphome agressif formé de cellules immunoblastiques ou plasmablaste, il est souvent observé chez les patients immunodéficients (VIH) mais aussi chez ceux ayant reçu une transplantation d'organe ou souffrant de maladies auto-immunes. Les localisations les plus fréquentes sont la cavité buccale, les sinus nasaux, le nasopharynx et l'orbite (115). Environ 70 % des cas sont associés à une infection par l'EBV et la moitié des cas présentent des translocations notamment la fusion IGH::MYC(130).

#### **9.4.2.11 Lymphome B à grandes cellules primitif des sites immunoprivilégiés (IP-LBCL : Immune-Privileged Large B-Cell Lymphoma)**

Les IP-LBCL sont une nouvelle entité dans la classification 2022, ils englobent les lymphomes B primaires des sites comme le SNC (PCNS-LBCL), la rétine vitréenne (PVR-LBCL) et les testicules (PT-LBCL) (131). L'origine des IP-LBCL est liée à des cellules B germinales matures hypermutées. Des altérations génétiques notamment des mutations dans MYD88 et CD79B sont courantes. Les IP-LBCL présentent des signatures géniques caractéristiques (C5/MCD/MYD88) et des mutations dans des gènes tels que BCL2, MYC, PAX5 et IRF4 avec des déséquilibres génomiques fréquents (115).

#### **9.4.2.12 Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, type jambe (PCLBCL-LT : Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type)**

C'est un lymphome agressif principalement localisé sur la jambe. Il touche surtout les patients âgés avec une prédominance masculine (115).

Histologiquement, il présente une infiltration non-épidermotropique du derme et de la sous-cutanée avec un phénotype ABC. Le PCLBCL-LT se distingue par une forte co-expression de BCL2, MUM1, FOXP1, MYC et IgM cytoplasmiques. Des translocations fréquentes sont observées impliquant IGH, MYC et BCL6 ainsi la mutation MYD88 dans 70% des cas (132).

#### **9.4.2.13 Lymphome B à grandes cellules intravasculaire (IVLBCL : Intravascular large B-cell lymphoma)**

La définition de l'IVLBCL n'a pas été modifiée. L'IVLBCL est un lymphome agressif de type extra-ganglionnaire. C'est une pathologie du sujet âgé. Plusieurs sous-types cliniques ont été identifiés : le sous-type classique, cutané et hémophagocytaire. Sur le plan histologique, ce lymphome se distingue par la présence de cellules B dans les lumières des petits vaisseaux sanguins. Immunohistochimiquement, il se caractérise par des réactivités pour les marqueurs CD5 et PD-L1. Il est généralement de type non-GC (115) .

#### **9.4.2.14 Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (PMBCL)**

Le PMBCL est un lymphome rare, il est principalement observé chez les adolescents et jeunes adultes avec une prédominance féminine. L'immunophénotype des cellules est souvent positif pour les antigènes pan-B et des marqueurs comme CD30 et CD23 (133).

Le paysage génétique du PMBCL est distinctif avec des données de GEP montrant une grande similitude avec le lymphome de Hodgkin classique. Il présente des gains chromosomiques sur 2p16.1 (REL) et des amplifications sur 9p24.1 (JAK2 et PD-L1/L2). Les réarrangements de gènes sur 16p13 (CIITA, PD-L1 et PD-L2) sont également des caractéristiques notables du PMBCL (115).

#### **9.4.2.15 Lymphome de la zone grise médiastinale (MGZL)**

Dans la classification OMS 2022, le MGZL a été renommé en raison de sa localisation prédominante au niveau du médiastin par rapport à sa précédente désignation dans l'OMS 2016 où il était qualifié de lymphome B inlassable avec des caractéristiques intermédiaires entre LDGCB et le lymphome de Hodgkin classique. Il existe deux types de MGZL : l'un présentant des cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg avec un programme pan-B-cellulaire conservé et l'autre ressemblant à un lymphome B à grandes cellules mais avec une réactivité anormale notamment pour l'antigène CD15 (134).

#### **9.4.2.16 Lymphome à grandes cellules B de haut grade, NOS (High-Grade B-cell Lymphoma, HGBL not otherwise specified)**

La classification OMS 2022 regroupe les cas MYC/BCL2 dans une nouvelle entité appelée DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 tandis que les cas MYC/BCL6 sont classés selon leur profil génétique et morphologique (soit HGBL, NOS ou LDGCB, NOS). Le HGBL, NOS est une entité

rare (115). Histologiquement, elle se caractérise par une croissance diffuse de cellules peu cohésives et parfois de type «Burkitt-like» qui sont intermédiaires entre LDGCB et lymphome de Burkitt (135). Sur le plan immunophénotypique, la majorité des cas expriment CD10, BCL6 et souvent MUM1 (60 %). BCL2 est exprimé dans 60–70 % des cas (136). Le réarrangement de MYC est retrouvé dans près de 50 % des cas (115).

## 10. ASPECTS CLINIQUES

### 10.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

#### 10.1.1 Adénopathie palpable

La présence de ganglions supérieurs à 1 cm de diamètre, fermes, peu ou non mobiles ainsi que leur association à des symptômes B renforce la suspicion d'une pathologie maligne et en particulier celle d'un LDGCB (137).

#### 10.1.2 Symptômes B

Les symptômes B (signes généraux) traduisent une réponse inflammatoire systémique à la prolifération tumorale (138).

Elles se regroupent dans trois signes cliniques majeurs :

- Fièvre : élévation de la température corporelle  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sans cause infectieuse apparente,
- Sueurs nocturnes : transpiration profuse mouillant le linge,
- Perte de poids : diminution  $\geq 10\%$  du poids corporel en 6 mois sans régime.

Leur association avec des adénopathies ou une splénomégalie doit alerter le clinicien et conduire à des investigations plus poussées (137).

#### 10.1.3 Découverte fortuite d'une adénopathie à l'imagerie

Lors d'examens d'imagerie réalisés pour d'autres motifs tels qu'une toux ou des troubles abdominaux, l'analyse radiologique est alors essentielle pour évaluer le risque de lymphome selon les caractéristiques et la répartition des adénopathies (137,139).

#### 10.1.4 Biopsie non-ganglionnaire évocatrice d'un lymphome

Les prélèvements effectués en dehors du système ganglionnaire (sur des masses cervico-faciales, la muqueuse gastrique, un liquide d'ascite ou un épanchement pleural) peuvent révéler des signes précoce évocateurs de lymphome (140) .

#### 10.1.5 Anomalies de l'hémogramme

Un hémogramme normal n'élimine pas le diagnostic de LDGCB. Lorsque des anomalies sont présentes (anémie, thrombopénie, troubles leucocytaires), elles peuvent être liées à plusieurs

causes : l'infiltration médullaire, l'anémie inflammatoire, les carences, l'AHAI, l'hypersplénisme ou une conversion leucémique. L'anémie est retrouvée chez 32 à 45 % des patients et elle peut s'accompagner de symptômes cliniques dans jusqu'à 57 % des cas (141).

#### **10.1.6 Manifestations inaugurales liées à des complications**

Le LDGCB peut se révéler par des manifestations aiguës telles que des compressions tumorales, des événements thromboemboliques ou des troubles métaboliques et neurologiques (137).

### **10.2 FORMES CLINIQUES**

Le LDGCB peut se manifester dans des sites ganglionnaires ou extra ganglionnaires. Les localisations extra ganglionnaires du LDGCB présentent dans 25-40% des cas avec une prédisposition pour le tube digestif (140,142).

#### **10.2.1 Formes ganglionnaires**

La forme ganglionnaire est la présentation la plus fréquente avec plus des deux tiers des cas. Le symptôme principal est l'apparition d'une masse ganglionnaire palpable, périphérique ou profonde (143). Au diagnostic, Environ 20 % des cas présentent une atteinte ganglionnaire étendue des deux côtés du diaphragme (stade III) tandis que 40 % sont au stade IV avec une dissémination extra ganglionnaire (144).

#### **10.2.2 Formes extra ganglionnaires**

##### **10.2.2.1 LDGCB primitif gastro-intestinal**

Environ un tiers des LDGCB extra-nodaux se situent dans le tractus gastro-intestinal (145,146). L'estomac est la localisation la plus fréquente suivie de l'intestin grêle et de la région iléocæcale (147). Les complications associées telles que les perforations intestinales et les hémorragies digestives massives compliquent le traitement et augmentant la mortalité (147).

##### **10.2.2.2 LDGCB primitif médiastinal (PMBL)**

Le PMBL constitue environ 2 à 3 % des LNH et 10 % des LDGCB. Ce type de lymphome touche principalement le médiastin chez des jeunes adultes avec une prédominance féminine. Il peut être associé à des signes compressifs (le syndrome de la veine cave supérieure, la toux ou la dyspnée). Il s'agit d'une entité distincte par son profil moléculaire et évolutif (148).

##### **10.2.2.3 LDGCB primitif du système nerveux central**

C'est une forme rare. Il se caractérise par sa localisation dans le SNC incluant le cerveau, la moelle épinière, les leptoméninges et les globes oculaires. En raison de la difficulté à établir un

diagnostic précoce et de l'absence de thérapies ciblées, ce type de lymphome présente généralement un mauvais pronostic (149).

#### **10.2.2.4 LDGCB primitif testiculaire**

Les lymphomes primitifs testiculaires sont majoritairement des LDGCB représentant 80 % à 90 % des cas (150). C'est une entité rare. L'hypertrophie testiculaire constitue le maître symptôme au diagnostic qui peut être uni ou bilatérale. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade localisé mais le pronostic global reste défavorable. Les rechutes dans le SNC et du testicule contralatéral représentent les principaux défis thérapeutiques (151).

#### **10.2.2.5 LDGCB primitif mammaire**

C'est une forme rare représentant moins de 1 % des LNH. (150). Il touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans. Cliniquement, il se manifeste par une masse mammaire unilatérale, indolore parfois associée à une adénopathie axillaire. L'imagerie mammaire n'est pas spécifique. Le risque de rechute dans le SNC est non négligeable. La radiothérapie peut être envisagée comme arsenal thérapeutique (152).

#### **10.2.2.6 LDGCB primitif osseux**

Il est défini comme un lymphome limité aux structures osseuses. Il survient plus fréquemment chez les hommes d'âge moyen. Les localisations les plus courantes sont le fémur, le bassin, la colonne vertébrale et les côtes. Le maître symptôme est les douleurs osseuses et parfois une tuméfaction ou d'une fracture pathologique. Il est à distinguer des lymphomes médullaires primitifs qui ne présentent pas une destruction corticale visible à l'imagerie ou en histologie (150).

#### **10.2.2.7 LDGCB primitif surrénalien**

Il représente une entité rare et particulièrement agressive. Il touche majoritairement les hommes âgés et il se manifeste le plus souvent par une atteinte bilatérale des glandes surrénales. Toutefois, les symptômes sont peu spécifiques. L'insuffisance surrénalienne est un signe fonctionnel fréquemment observé dans plus de 60 % des cas (153).

#### **10.2.2.8 LDGCB primitif thyroïdien**

C'est une affection rare, il représente moins de 5 % des cancers thyroïdiens et moins de 2 % des lymphomes extra nodaux. Il touche plus souvent les femmes âgées et la thyroïdite de Hashimoto constitue un facteur de risque majeur (154). Sur le plan histologique, le LDGCB est le sous-type le plus fréquent (70 %) suivi du lymphome de MALT (10 à 20 %) (140). Une tuméfaction cervicale est retrouvée chez plus de 70 % avec des signes compressifs dans un tiers des cas (154).

### **10.2.2.9 LDGCB primitif hépatique**

L'atteinte hépatique survient généralement dans un contexte de maladie disséminée et il est associée à un mauvais pronostic (140). Les formes primitives hépatiques, bien que rares, pourraient être liées à une infection par le virus de l'hépatite C (25 à 60 % des cas) (140).

Les symptômes sont non spécifiques, il se manifeste le plus souvent par une hépatomégalie isolée, des douleurs de l'hypochondre droit ou un ictere. Le bilan biologique peut révéler une cytolysé hépatique, une cholestase ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Le pronostic est généralement mauvais du fait du diagnostic tardif (155).

### **10.2.2.10 LDGCB primitif cutané de type jambe (PCDLBCL-LT)**

Le PCDLBCL-LT est une forme agressive. Il se manifeste classiquement sous forme de masses cutanées rapidement évolutives, localisées aux jambes souvent chez des femmes de plus de 60 ans. Son profil clinique est plus défavorable en raison de sa dissémination (140) .

### **10.2.2.11 LDGCB primitif pulmonaire**

C'est une forme rare de cancer (0,5 à 1 % des tumeurs primaires du poumon). La majorité des lymphomes primitifs pulmonaires (70 à 90 %) sont des lymphomes de bas grade de type MALT tandis qu'environ 10 % sont des LDGCB. Les symptômes sont peu spécifiques et il ne présente pas de caractéristiques radiologiques spécifiques (156).

## **10.2.3 Formes cliniques avec complication en lien avec le lymphome**

### **10.2.3.1 Atteintes compressives liées à la masse tumorale**

Le syndrome tumoral volumineux peut entraîner des compressions des structures voisines (moelle, voies digestives, respiratoires ou urinaires...) (157). En cas de compression médullaire, une évaluation neurologique urgente est requise. La chirurgie est privilégiée ou à défaut des corticoïdes peuvent être administrés malgré le risque de compromettre les prélèvements histologiques (137).

### **10.2.3.2 Manifestations paranéoplasiques**

Certains cas peuvent se manifester par des syndromes paranéoplasiques. Parmi ces signes, on retrouve des atteintes neurologiques (comme la dégénérescence cérébelleuse), des cytopénies auto-immunes ou encore des atteintes dermatologiques telles que le pemphigus paranéoplasique ou le syndrome de Sweet et une dermatose fébrile associée à une neutrophilie (137,158).

### **10.2.3.3 Manifestations thromboembolique**

Les patients atteints de lymphome présentent un risque élevé de TEV (5 à 60 % selon les études) (159). Le traitement repose sur l’HBPM en première intention mais les AOD (apixaban, rivaroxaban) sont de plus en plus utilisés notamment en ambulatoire chez les patients stables (137).

### **10.2.3.4 Complications métaboliques**

#### **10.2.3.4.1 Syndrome de lyse tumorale (SLT)**

Le SLT constitue une complication métabolique sévère résultant d'une lyse cellulaire tumorale massive et rapide. Ce processus survient le plus fréquemment après l'instauration d'un traitement cytotoxique mais peut également se manifester de manière spontanée. Sans prise en charge rapide, il peut entraîner une IRA, des convulsions, des troubles neuromusculaires, des arythmies sévères et potentiellement le décès (137).

#### **10.2.3.4.2 Hypercalcémie**

L'hypercalcémie survient dans moins de 15 % des cas, elle est associée à un mauvais pronostic et une SG réduite (160). Elle peut être liée à l'infiltration osseuse, à la production de PTHrP, de prostaglandines ou à la synthèse accrue de 1,25-dihydroxyvitamine D par les cellules tumorales ou les macrophages du MET justifiant son dosage en cas d'hypercalcémie inexpliquée (161).

#### **10.2.3.4.3 Perturbation du bilan hépatique**

Ces perturbations sont fréquemment causées par la compression des voies biliaires en rapport avec des adénopathies volumineuses, une infiltration directe du foie par les cellules tumorales, la survenue de syndromes paranéoplasiques ou encore par un SAM (162).

## **11. DIAGNOSTIC POSITIF**

### **11.1 CYTOPONCTION AVEC ÉTUDE CYTOLOGIQUE COUPLÉE OU NON À LA CMF**

L'analyse cytologique constitue une étape initiale essentielle dans le diagnostic du LDGCB. Elle met en évidence une population de grandes cellules lymphoïdes atypiques, monomorphes à légèrement polymorphes avec un taux de mitoses élevé traduisant une forte activité proliférative. La CMF est réalisée sur des échantillons frais, elle complète cette analyse en précisant le phénotype tumoral clonal B. Elle permet également d'orienter le diagnostic notamment en cas de localisation atypique ou d'impossibilité de réaliser une biopsie histologique (163).

## 11.2 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

### 11.2.1 Type de prélèvement

La biopsie excisionnelle est la méthode de référence pour analyser histologique. En cas d'impossibilité, des biopsies incisionnelles ou guidées par imagerie peuvent être utilisées (164).

### 11.2.2 Étude histologique et immunophénotypique

Le diagnostic du LDGCB repose sur une analyse histologique et immunophénotypique. L'IHC permet de déterminer la lignée B (CD20, PAX5, CD79a) et d'évaluer l'architecture tumorale (CD10, BCL2, BCL6, Ki-67). En cas de morphologie atypique, la FISH est utilisée pour détecter les réarrangements MYC, BCL2 et BCL6 qui déterminent des HGBCL-DH/TH. L'expression de CD5 (5–10 %) nécessite d'éliminer un MCL qui est distingué par la cycline D1 et SOX11. Le CD10 aide à différencier LDGCB du lymphome de Burkitt. Le CD30 est présent dans 10–20 % des cas et souvent il est en lien avec l'EBV (146).

Une hybridation EBER est indispensable pour identifier les formes EBV-positives (> 50 %) qui sont souvent à morphologie immunoblastique ou Hodgkin-like (165). Le lymphome à double expression (DEL) est défini par la co-expression de c-MYC ( $\geq 40\%$ ) et BCL2 ( $> 50\%$ ), il est retrouvé dans 30 % des LDGCB de novo et jusqu'à 50 % des formes réfractaires (166).

### 11.2.3 Détermination de l'origine cellulaire

L'analyse de l'expression génique (GEP) permet de classer le LDGCB en trois sous-types : GCB, ABC et inclassables qui sont associés à des implications pronostiques distinctes. En pratique, l'algorithme de Hans est utilisé pour distinguer GCB et ABC avec un seuil de positivité  $\geq 30\%$ . Une forte expression de MUM1 peut suggérer une translocation d'IRF4 (146).

### 11.2.4 Analyse moléculaire complémentaire

Le LDGCB présente des altérations génétiques majeures notamment les réarrangements de c-MYC, BCL2 et BCL6, elles définissent les lymphomes à double ou triple réarrangement (DH/THL) qui sont des formes agressives retrouvées dans 6 à 14 % des cas. Leur détection par IHC et FISH est recommandée dès le diagnostic et en rechute (146,164). Le séquençage de l'exome a permis d'identifier quatre sous-types moléculaires : MCD, BN2, N1 et EZB avec des profils évolutifs distincts (13). Toutefois, ces analyses restent peu utilisées en routine à cause de leurs contraintes techniques et économiques.

## 12. ÉVALUATION INITIALE

### 12.1 ÉVALUATION CLINIQUE

L’interrogatoire et l’examen physique sont les premières étapes clés de l’évaluation du LDGCB. L’interrogatoire recueille l’âge, les antécédents, les comorbidités et les symptômes B. L’examen physique débute par l’évaluation de l’état général via le score ECOG (Tableau I), suivi de la palpation des aires ganglionnaires et de l’exploration du foie, de la rate et de l’anneau de Waldeyer. Il recherche aussi des signes d’atteinte extranodale, de syndrome paranéoplasique, d’insuffisance médullaire, de complications compressives et de phénomènes thromboemboliques.

**Tableau I :** Score ECOG (167)

Grade	ECOG (Performance Status)
0	Pleinement actif, capable de mener toutes les activités normales sans restriction.
1	Limité dans les activités physiques intenses mais ambulant et capable de réaliser un travail léger ou sédentaire, par exemple, tâches ménagères légères, travail de bureau.
2	Ambulant et capable de s’auto-soigner mais incapable d’accomplir un travail ; actif plus de 50 % des heures d’éveil.
3	Capable uniquement d’une autonomie limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % des heures d’éveil.
4	Complètement invalide ; ne peut effectuer aucun soin personnel ; totalement alité ou en fauteuil.
5	Décédé.

### 12.2 EXPLORATION BIOLOGIQUE

L’évaluation biologique initiale dans le LDGCB vise à estimer la masse tumorale, détecter les facteurs pronostiques, évaluer les fonctions vitales et dépister les complications. L’hémogramme associé au frottis sanguin est utilisé pour rechercher des signes évocateurs d’une insuffisance médullaire (168). La LDH reflète l’activité tumorale et entre dans le score IPI. Les fonctions rénale et hépatique guident l’adaptation thérapeutique. Un bilan infectieux (VIH, VHB, VHC) est indispensable avant immunochimiothérapie. Le dosage de l’acide urique prévient le syndrome de lyse tumorale. La bêta-2-microglobuline est un marqueur d’agressivité (169,170). L’albumine, les protéines sériques et l’électrophorèse aident au pronostic (171). Le groupage sanguin, la RAI et d’autres examens sont à adapter selon le contexte clinique (168).

### 12.3 ÉVALUATION CARDIAQUE

Avant un traitement par anthracyclines, une évaluation de la fonction cardiaque est recommandée par échocardiographie. Un suivi de la fonction ventriculaire gauche est conseillé chez les patients à risque cardiovasculaire (172).

## 12.4 ÉVALUATION DE LA FERTILITÉ ET OPTIONS DE PRÉSERVATION

La fertilité doit être abordée avant le traitement car la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent entraîner une infertilité. Des options de préservation (cryoconservation d'ovocytes, d'embryons ou de spermatozoïdes) doivent être proposées selon le protocole thérapeutique et les souhaits du patient (173).

## 12.5 BILAN D'EXTENSION

### 12.5.1 La tomodensitométrie (TDM)

Le staging TDM du LDGCB repose sur la sélection de six lésions représentatives, mesurables et bien définies, incluant préférentiellement les plus volumineuses notamment médiastinales ou rétropéritonéales. Un ganglion est mesurable si  $>1,5$  cm, une lésion extranodale si  $>1$  cm. Les atteintes non mesurables (cutanées, digestives, osseuses, organes pleins, épanchements) sont suivies séparément (Annexe C, D). La TDM avec contraste améliore la délimitation des lésions et la planification thérapeutique (174).

### 12.5.2 La tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie

Le LDGCB a une forte avidité pour le 18F-FDG, ce qui fait de la TEP-TDM constitue la méthode de référence pour la stadification, le suivi et la détection des rechutes (Annexe C, D) (173). Elle est plus sensible que la TDM seule avec un reclassement dans 10–20 % des cas (170,174). Toutefois, elle est peu adaptée à l'exploration du SNC. en cas de suspicion, une IRM cérébrale et une ponction lombaire sont indiquées (173,175). Dans un souci de rationalisation, la TEP-TDM est priorisée pour les maladies localisées à la TDM, mais peut être évitée si l'extension est déjà évidente (170).

### 12.5.3 Biopsie ostéomédullaire de stadification

Environ 15 % des cas présente une atteinte médullaire. La TEP-TDM a montré une bonne performance diagnostique dans ce contexte avec une sensibilité de 88,7 % et une spécificité de 99,8 % selon une méta-analyse (176). La TEP-TDM est recommandée mais la biopsie médullaire reste indiquée si les résultats peuvent influencer la stratégie thérapeutique notamment lorsque la TEP-TDM est négative (170).

### 12.5.4 Atteinte splénique

La taille de la rate varie selon les caractéristiques individuelles. Une image normale n'exclut pas une infiltration lymphomateuse. Inversement, une splénomégalie peut être non tumorale. La

TEP-TDM est l'examen le plus fiable et l'atteinte splénique est identifiable par une splénomégalie homogène, une infiltration diffuse, des nodules ou une masse unique. Une mesure unique ( $>13$  cm) est généralement utilisée pour diagnostiquer la splénomégalie malgré l'absence de consensus sur la méthode idéale (174).

#### **12.5.5 Atteinte hépatique**

La taille du foie n'est pas un critère fiable pour diagnostiquer une infiltration lymphomateuse en raison de la variabilité anatomique et des nombreuses causes hépatiques non spécifiques. Une fixation focale ou diffuse à la TEP-TDM avec ou sans nodules constitue un signe évocateur d'une atteinte hépatique lymphomateuse (174).

#### **12.5.6 Bulky**

La définition des masses tumorales volumineuses (bulky disease) dans le LDGCB varie selon les études avec des seuils allant de 5 à 10 cm. Plusieurs études (S1001, SWOG 014, GELA LNH 93-4) adoptent un seuil de 10 cm tandis que l'étude RICOVER-60 retient un seuil de 7,5 cm. Ce seuil est aussi adopté par le groupe Algérien d'étude des lymphomes (GEAL) (177,178).

#### **12.5.7 Classification Ann Arbor**

Le système de stadification d'Ann Arbor en quatre stades reste la référence pour le LDGCB (Annexe G). En pratique actuelle, les patients sont regroupés en formes localisées (stades I-II) et avancées (stades III-IV) (174). Les symptômes généraux (A/B) n'ont plus de valeur pronostique dans l'IPI et la mention « X » a été abandonnée au profit de la mesure précise du diamètre tumoral. Le système de Lugano 2014 complète cette approche en l'adaptant aux méthodes diagnostiques et thérapeutiques modernes (Tableau II) (173).

**Tableau II : Classification Ann Arbor selon LUGANO 2014 (174)**

<b>Stade localisé</b>	<b>Atteinte ganglionnaire</b>	<b>Statut extranodal (E)</b>
<b>I</b>	Un seul ganglion ou groupe de ganglions adjacents	Lésion extranodale unique sans atteinte ganglionnaire
<b>II</b>	Deux ou plusieurs groupes ganglionnaires du même côté du diaphragme	Stade I ou II avec atteinte extranodale limitée et contiguë
<b>II bulky*</b>	Stade II comme ci-dessus mais avec maladie "bulky" (masse volumineuse)	Non applicable
<b>Stade diffus</b>		
<b>III</b>	Ganglions des deux côtés du diaphragme ; ganglions au-dessus du diaphragme avec atteinte splénique	Non applicable
<b>IV</b>	Atteinte extraganglionnaire non contiguë (extralymphatique)	Non applicable

L'étendue de la maladie est déterminée par TEP pour les lymphomes avides et par TDM pour les histologies non avides. Les amygdales, l'anneau de Waldeyer et la rate sont considérés comme des tissus ganglionnaires.

\*La maladie "bulky" en stade II peut être considérée limitée ou avancée selon l'histologie et certains facteurs pronostiques.

### 13. FACTEURS PRONOSTIQUES

L'identification de facteurs pronostiques spécifiques reste cruciale pour affiner la stratification, anticiper la réponse au traitement et adapter les choix thérapeutiques à chaque patient.

#### 13.1 FACTEURS PRONOSTIQUES HISTO-MORPHOLOGIQUES

Le sous-type immunoblastique est un facteur pronostique indépendant selon l'étude RICOVER-60 avec des taux de RC plus faibles et une survie à 3 ans significativement réduite (54 % vs 78 %). Le sous-type plasmablastique est très agressif et souvent associé au VIH ou à l'âge avancé, il présente une SG médiane de 13 mois. Le LDGCB EBV-positif chez le sujet âgé échappe à la prédiction de l'IPI, l'âge > 70 ans et la présence de symptômes B sont liés à une nette baisse de survie médiane (jusqu'à 9 mois) et à une survie à 5 ans < 25 % (179).

#### 13.2 FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES

##### 13.2.1 L'âge

L'âge constitue un facteur pronostique déterminant dans le LDGCB en raison de la fréquence accrue des comorbidités et de son lien avec des caractéristiques biologiques défavorables notamment le sous-type ABC et les réarrangements du gène MYC (179). L'Elderly IPI (E-IPI) redéfinit l'âge avancé à partir de 70 ans. L'étude RICOVER-60 a révélé une évolution plus défavorable chez les patients de plus de 75 ans associée à une mortalité liée au traitement et des

échecs précoces (180). Par ailleurs, une étude rétrospective a montré que chez les patients âgés, le lymphome restait la principale cause de décès ce qui justifie un traitement actif (179).

### **13.2.2 Les symptômes B**

La présence de signes généraux constitue un indicateur d'inflammation systémique et un facteur pronostique défavorable dans les LDGCB. Leur présence est corrélée à une élévation des marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6). Ils sont associés à une majoration de la toxicité hématologique sous chimiothérapie ainsi qu'à une diminution de la SG et de la SSP (138).

### **13.2.3 La Maladie volumineuse**

La définition de bulky dans le LDGCB reste hétérogène selon les études. L'étude RICOVER-60 et la groupe national GEAL ont adopté le seuil de 7,5 cm (177,178). Cette variabilité est accentuée par l'absence de standardisation des plans de coupe des scanners compliquant l'interprétation pronostique (178). L'étude MInT a démontré que la maladie volumineuse est un facteur de risque indépendant même en cas de radiothérapie (179,181).

### **13.2.4 L'atteinte extra-ganglionnaire**

Certaines localisations extraganglionnaires du LDGCB telles que la plèvre, le péritoine, le SNC, la moelle osseuse, les glandes surrénales ou les organes génitaux sont associées à un pronostic défavorable même sous traitement par rituximab. En revanche, les atteintes de l'anneau de Waldeyer et de l'estomac sont généralement de meilleur pronostic. (182).

### **13.2.5 Le stade diffus**

Dans le LDGCB, les stades diffus (III–IV) représentent un facteur pronostique indépendant défavorable associé à une SG et SSP réduites. Ce mauvais pronostic s'explique par une masse tumorale plus importante, une tolérance au traitement souvent moindre et un risque accru de rechute précoce (183).

### **13.2.6 L'Atteinte sous diaphragmatique ganglionnaire**

Des observations cliniques ont montré que l'atteinte sous-diaphragmatique dans le LDGCB est souvent associée à une forme plus agressive de la maladie tant sur le plan clinique que biologique et corrélée à une diminution marquée de la SG, de la SSP et de la survie spécifique à la maladie (SSM) (184).

### 13.2.7 La rechute précoce

L'intervalle entre la fin du traitement de première ligne et la rechute constitue un facteur pronostique clé : une rechute précoce (< 12 mois) est associée à une SG à 3 ans de 39 % contre 64 % pour les rechutes plus tardives (30).

## 13.3 FACTEURS PRONOSTIQUES BIOLOGIQUES

### 13.3.1 LDH

Un taux sérique élevé de LDH est un marqueur pronostique indépendant dans le LDGCB, il traduit une forte charge tumorale et une maladie plus agressive. Il influence négativement la probabilité de RC en particulier lorsqu'il est associé à l'âge et au stade clinique (185).

### 13.3.2 La $\beta$ 2-microglobuline

C'est un marqueur de prolifération cellulaire dont l'élévation ( $\geq 2,5$  mg/L) est associée à une diminution significative de la SSP (41,0 % vs 76,1 %) et de la SG à 5 ans (49,2 % vs 83,8 %). Son rôle pronostique indépendant a été confirmé par une analyse multivariée (186).

### 13.3.3 L'infiltration médullaire

Si toute atteinte médullaire est associée à une diminution de la SSP, seule l'infiltration par des cellules de LDGCB a un impact négatif sur la SG. Les formes de bas grade nécessitent une vigilance particulière en raison du risque de rechute. En l'absence d'anémie, de leucopénie et de masse tumorale importante, le risque d'atteinte médullaire est très faible avec une valeur prédictive négative de 99,2 % (170).

### 13.3.4 La vitamine D

L'insuffisance en vitamine D est associée à un pronostic défavorable dans le LDGCB. Des niveaux faibles avant traitement prédisent une mauvaise SG et une progression plus rapide de la maladie. Une étude a révélé que les patients avec des niveaux insuffisants de vitamine D (moins de 25 ng/ml) avaient une SG réduite (HR 1,99) (187).

### 13.3.5 Les chaînes légères libres d'immunoglobulines (FLC)

L'élévation des FLC (monoclonalement ou polyclonale) constitue un marqueur pronostique défavorable dans le LDGCB. Elle est associée à une réduction significative de la SG et de la survie sans événement (SSE) (187).

### 13.3.6 Les cytokines et chimiokines

Des taux élevés de certaines cytokines et chimiokines comme l'IP-10 (CXCL10) et le récepteur soluble de l'interleukine-2 (SIL-2R) qui sont associés à un pronostic défavorable dans le

LDGCB (228). Une concentration élevée d'IP-10 avant traitement est liée à une baisse de la SSE et de la SG. De même, des niveaux élevés de SIL-2R prédisent une évolution clinique moins favorable (187).

### **13.3.7 L'ADN tumoral circulant**

L'ADNtc pré thérapeutique est un facteur pronostique indépendant de l'IPI et du TMTV pour la survie sans événement. Les réponses moléculaires précoces (EMR/MMR) sont fortement prédictives de l'évolution. Leur association avec la TEP intermédiaire permet une stratification précise du risque chez les patients atteints de LDGCB (23).

### **13.3.8 Les ratios hématimétriques (LMR, NLR, PLR)**

#### **13.3.8.1 Impact pronostic des ratios hématimétriques dans les pathologies tumorales**

Ces dernières années, les réponses inflammatoires sont de plus en plus reconnues avec son rôle fondamental dans les différentes étapes du développement tumoral incluant l'angiogenèse, la croissance et la dissémination de la maladie (188).

Les ratios hématimétriques issus de la NFS constituent des marqueurs indirects qui reflètent l'état inflammatoire et immunitaire de l'hôte. Ils sont simples, accessibles et peu coûteux. Ces paramètres ont ainsi été largement explorés comme outils pronostiques dans de nombreuses tumeurs solides et hémopathies malignes (189–191). Dans le contexte des lymphomes, les preuves s'accumulent sur l'importance du MET et de l'immunité de l'hôte dans la progression de la maladie (192).

Les lymphocytes jouent un rôle clé dans la surveillance immunitaire des patients atteints de LNH et de nombreuses études ont montré une association entre la lymphopénie et un mauvais pronostic clinique dans divers sous-types de LNH y compris le LDGCB (193,194).

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique du taux absolu de lymphocytes (ALC) au diagnostic et elles rapportent qu'un ALC élevé est associé à une amélioration de la SSP et de la SG indépendamment de l'IPI (195,196).

Les monocytes et leurs dérivés favorisent la croissance tumorale et l'angiogenèse et participent activement à la suppression de l'immunité antitumorale de l'hôte. Contrairement à l'ALC, un nombre élevé de monocytes périphériques est de plus en plus reconnu comme un facteur pronostique défavorable dans de nombreuses tumeurs solides telles que le cancer colorectal, le can-

cer de l'endomètre et l'adénocarcinome pulmonaire (197–199). Des résultats similaires ont également été observés dans le LDGCB où plusieurs études ont confirmé l'impact négatif d'une monocytose périphérique sur la survie (200–202).

Ce qui suggère que le LMR pourrait refléter l'équilibre entre l'immunité antitumorale et le soutien inflammatoire au sein du MET(26). Donc, un faible LMR résulte d'une lymphopénie relative ou d'une monocytose élevée et il reflète un déséquilibre en faveur d'un MET pro-inflammatoire et immunodéficient ce qui s'associe à une évolution défavorable (26). À l'inverse, un LMR élevé traduit une réponse immunitaire plus efficace et un soutien inflammatoire moindre à la tumeur ce qui est généralement corrélé à une meilleure SSP et une SG prolongée. Plusieurs études ont confirmé l'impact pronostique du LMR sur la SSP et la SG chez les patients atteints de LDGCB traités par protocole R-CHOP 21 (202–204).

En lien avec cette dynamique immuno-inflammatoire, l'inflammation s'accompagne fréquemment d'une neutrophilie associée à une lymphopénie traduisant des processus d'immunodéficience systémique. Ce déséquilibre est reflété par un NLR élevé, il peut être lié à des profils moléculaires et cytokiniques spécifiques faisant du NLR un biomarqueur potentiel des altérations immunitaires et inflammatoires dans les cancers (24). Le NLR élevé a été identifié comme facteur pronostique défavorable dans diverses tumeurs solides comme les cancers du sein, du poumon, du foie, du pancréas et de l'estomac (24,205,206).

La même tendance a été retrouvé dans les hémopathies malignes telles que le lymphome de Hodgkin classique, le myélome multiple et le lymphome T (207–210). Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence le rôle pronostique du NLR chez les patients atteints de LDGCB traités par R-CHOP 21 en démontrant qu'une élévation du NLR est significativement associée à une diminution de la SSP ainsi que une SG réduite indépendamment de l'IPI (24,211–217).

Les plaquettes activées jouent un rôle essentiel dans les phases précoces et avancées de l'angiogenèse tumorale, elles secrètent divers facteurs biologiques (TGF- $\beta$ 1, des cytokines...) qui favorisent la néovascularisation au sein du MET avec soutien de la dissémination de la maladie et la résistance aux traitements (218,219).

Le PLR augmente soit par élévation des plaquettes soit par baisse des lymphocytes. Le PLR a été reconnu comme un facteur pronostique significatif dans plusieurs tumeurs solides telles que le cancer de l'œsophage , le carcinome épidermoïde de la tête et du cou , le cancer de l'ovaire et le cancer du sein (189,191,220,221). Des méta-analyses récentes ont confirmés qu'un PLR

élevé était associé à une réduction de la SG en particulier dans certains cancers solides et ces observations sont en accord avec les résultats obtenus dans le LDGCB (189,191,218,220,222,223).

Plusieurs **scores pronostiques composites** fondés sur les ratios hématimétriques (NLR, PLR, LMR) combinés à des marqueurs biologiques de l'inflammation comme la CRP, l'albumine, la  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2-MG) et le RDW (Red Cell Distribution Width) ont été récemment étudiés dans le LDGCB notamment chez les patients traités par le protocole R-CHOP 21. Ces études ont mis en évidence une corrélation significative entre ces indices composites et les deux principales issues pronostiques : la SSP et la SG. De plus, la combinaison de ces scores pronostiques composites avec les scores pronostiques classiques tels que l'IPI ou le NCCN-IPI permet une amélioration notable de la performance prédictive de ces derniers. Cette intégration affine la stratification du risque en capturant des dimensions biologiques supplémentaires comme l'inflammation systémique et l'immunité antitumorale contribuant ainsi à une évaluation pronostique plus précise et personnalisée (224–228).

**13.3.8.2 Impact pronostic des ratios hématimétriques dans les pathologies non tumorales**

Les ratios hématimétriques ont été explorés comme marqueurs de sévérité ou de pronostic dans de nombreuses pathologies non tumorales. En neurologie et neurochirurgie, ces ratios ont montré une valeur pronostique significative. Dans l'hypertension intracrânienne et les hémorragies intracérébrales, une élévation du NLR est associée à une augmentation du volume de l'hématome, à une mortalité accrue et à un pronostic défavorable. Le NLR s'est avéré particulièrement prometteur comme biomarqueur de sévérité dans les accidents vasculaires cérébraux et lorsqu'il est combiné au PLR, il devient un indicateur important du pronostic neurologique. Le LMR a été suggéré comme un facteur de prédiction du pronostic neurologique à long terme après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu. Ces biomarqueurs offrent une capacité discriminative notable pour prédire la mortalité en réanimation chez les patients souffrant d'une hypertension intracrânienne notamment le NLR qui est identifié comme le marqueur le plus fortement associé au décès. Ces ratios permettent une meilleure stratification des patients à risque afin d'optimiser les stratégies de prise en charge en soins intensifs (229).

Dans les maladies hépatiques métaboliques en particulier la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique, il a été démontré le lien entre les ratios et la progression vers

une fibrose hépatique avancée. Le NLR est identifié comme un facteur prédictif indépendant du développement de la stéatose et d'une fibrose sévère (230).

Concernant les pathologies pancréatiques, le NLR et le LMR ont été définis comme facteur prédictif du risque de progression vers une pancréatite aiguë sévère. La combinaison du PLR et du NLR s'est montrée aussi performante que certains scores cliniques. Il a été montré aussi qu'une association entre le NLR, la procalcitonine et l'imagerie par TDM permet une excellente évaluation du risque de nécrose pancréatique infectée qui est reconnue comme complication majeure de la pancréatite aiguë sévère (231).

Dans les maladies cardiovasculaires, une grande cohorte prospective a mis en évidence des associations significatives entre les biomarqueurs immuno-inflammatoires classiques y compris les ratios et les maladies cardiovasculaires en confirmant des liens avec les ratios NLR, PLR et LMR. Ces marqueurs ont montré des corrélations significatives avec les différents types de cardiopathies : ischémique, insuffisance cardiaque et maladie cardiovasculaire en général (232).

Dans les maladies infectieuses et inflammatoires aiguës comme l'appendicite aigüe, le NLR s'est révélé particulièrement utile pour prédire le diagnostic et les complications notamment chez l'enfant. Le LMR a montré son intérêt pour le diagnostic différentiel tandis que le PLR est fréquemment élevé dans les formes compliquées d'appendicite aiguë telles que les formes gangreneuses. Ces marqueurs permettent de distinguer l'appendicite aiguë des autres pathologies abdominales dans toutes les tranches d'âge et ils contribuent à la détection des formes évoluées nécessitant une intervention urgente comme l'appendicite gangrénouse (233).

Concernant la COVID-19, le NLR s'est imposé comme l'un des meilleurs marqueurs prédictifs de la sévérité de la maladie et du risque de décès. Le PLR est également augmenté dans les formes sévères de COVID-19 tandis que le LMR diminué reflète l'état immunitaire compromis des patients atteints de formes critiques. Ces ratios pourraient aider à identifier précocement les patients à risque de détérioration (234).

Dans les pathologies respiratoires chroniques comme la bronchopneumopathie chronique obstructive, le NLR est significativement augmenté lors des exacerbations aiguës et associé avec le risque de transfert en réanimation et de mortalité. Le PLR est également élevé dans les formes sévères et il peut être utilisé comme indicateur de sévérité notamment en présence de co-infections telles que la tuberculose pulmonaire. Le LMR est inversement corrélé à la présence de la

maladie, une diminution étant observée chez les patients ayant des antécédents d'asthme suggérant son intérêt dans l'évaluation globale des patients (235).

Concernant les maladies auto-immunes, on peut citer, à titre d'exemple, la polyarthrite rhumatoïde dont le NLR et le PLR sont corrélés à l'activité de la maladie et aux paramètres inflammatoires ce qui les positionne comme des indicateurs potentiels de la réponse au traitement. Le LMR pourrait également servir de marqueur utile dans le suivi de l'activité de la maladie (236).

En gynécologie, une étude récente a mis en évidence une association négative entre les valeurs de PLR et le risque d'infertilité féminine. Bien que la relation entre le NLR et l'infertilité n'ait pas atteint le seuil de signification statistique, une tendance similaire a été observée. Ces résultats suggèrent que les ratios pourraient jouer un rôle dans les troubles de la fertilité en lien avec le déséquilibre immunitaire et l'inflammation observée dans certaines formes d'infertilité idiopathique ou associée à des maladies auto-immunes (237).

### **13.4 FACTEURS PRONOSTIQUES MÉTABOLIQUES (TEP-TDM)**

De nouvelles approches pronostiques basées sur la TEP-TDM ont amélioré l'évaluation du LDGCB, elles sont basées sur l'intégration de marqueurs métaboliques et volumétriques plus précis que les méthodes classiques comme le score de Deauville (238).

**ΔSUVmax** (variation du SUVmax entre la TEP initiale et intermédiaire) : Une diminution plus de 66 % après 2 cycles ou plus de 70 % après 4 cycles est corrélée à une meilleure SSP et SG. Bien que, son utilité soit limitée si le SUVmax initial est < 10 ou < 5 en cours de traitement (essais LNH 07-3B, GAINED, PETAL, CALGB 50303) (238,239).

**TMTV** (volume métabolique tumoral total) : Selon l'étude PETAL, un TMTV > 328 mL est associé à une SSP à deux ans de 58 % contre 89 % si < 328 mL (240).

Dans l'étude REMARC , le TMTV > 220 mL est associé à un risque accru de rechute et à une survie réduite tandis qu'un TMTV bas combiné à un  $\Delta\text{SUVmax} > 66 \%$  prédit une réponse favorable (238).

**TLG** (glycolyse tumorale totale) : Il combine le volume tumoral et l'activité métabolique. Un TLG élevé est lié à une moins bonne réponse thérapeutique et à une survie réduite bien qu'il est dépendant de facteurs techniques (238,241).

**Dmax** est défini par la distance maximale entre deux foyers tumoraux, il reflète le degré de dissémination de la maladie. Une Dmax élevée est corrélée à une baisse des survies à 4 ans avec une SSP de 55 % et une SG de 69 % suggérant également une moindre efficacité du rituximab

(242). Lorsqu'elle est combinée au TMTV, la Dmax permet une stratification pronostique plus performante que le stade d'Ann Arbor seul comme le montre une analyse post-hoc de l'étude REMARC (238).

### **13.5 FACTEURS PRONOSTIQUES MOLÉCULAIRES**

#### **13.5.1 Origine cellulaire (COO)**

Sur le plan clinique, les patients présentant un LDGCB de type GCB montrent en général une meilleure réponse aux traitements comparativement aux formes non-GCB (Figure 10) (243).

#### **13.5.2 Marqueurs phénotypiques**

**MYC** : sa surexpression (présente dans ~30 % des cas) est liée à un mauvais pronostic mais ce lien est influencé par la co-expression de BCL2 (244,245).

**BCL2** : fréquemment associée à une issue défavorable dans certains sous-groupes. La co-expression de MYC et BCL2 (double expresseur) est clairement liée à une survie réduite (245).

**CD5** : son expression est indépendante de l'IPI et associée à un pronostic péjoratif (246).

**p53** : une accumulation de cette protéine (> 50 %) indique souvent une mutation de TP53 et un pronostic très défavorable, en particulier si associée à un réarrangement de MYC (247).

**CD30** : généralement associé à un meilleur pronostic sauf dans les formes liées à l'EBV. Il pourrait prédire une bonne réponse au Brentuximab vedotin en cas de rechute (245).

**Ki-67** : son expression élevée (> 70–80 %) est liée à une SG et SSP plus faibles et à un IPI plus défavorable. Elle est souvent retrouvée dans les sous-types non-GCB et corrélée à l'expression de MYC (248,249).

**FOXP1** : fortement exprimé dans les sous-types ABC, ce facteur est lié à une survie diminuée dans certaines études bien que son rôle indépendant reste discuté (245).

#### **13.5.3 Facteurs génétiques**

##### **13.5.3.1 Signatures mutationnelles**

Une étude de 2017 basée sur le séquençage de l'exome (WES) a identifié 150 gènes mutés de façon récurrente dont 60 typiquement observés dans le LDGCB (63).

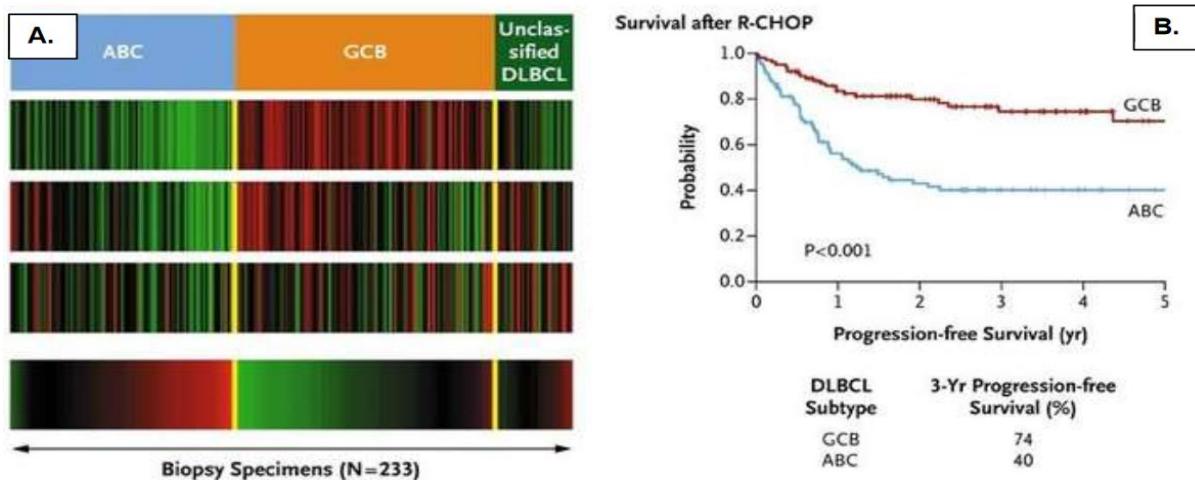
Certaines mutations ont un impact pronostique significatif (Figure 11) :

**Défavorable** : MYC, CD79B, ZFAT → SG réduite,

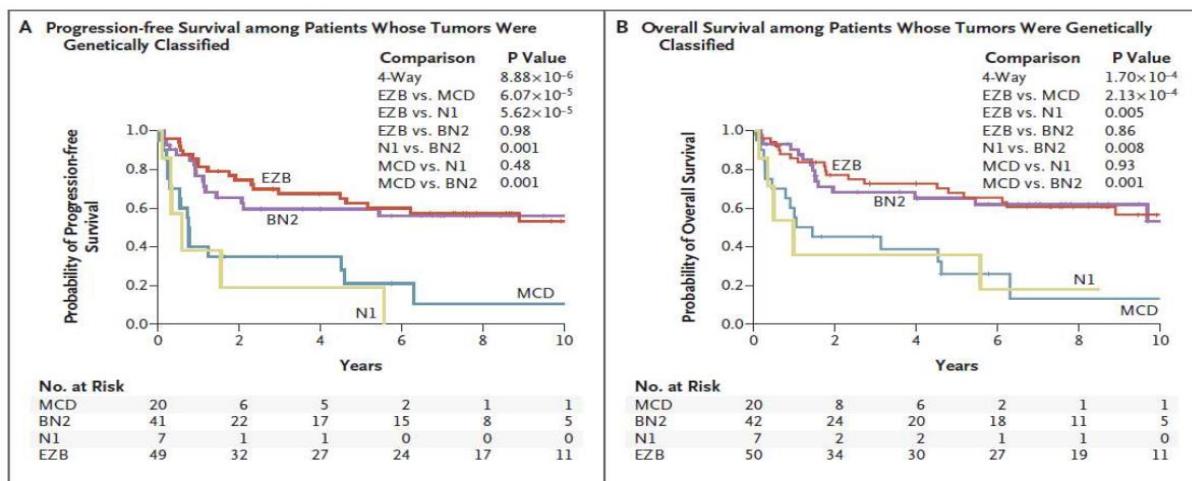
Sous type ABC : KLHL14, BTG1, PAX5, CDKN2A,

Sous type GCB : NFKBIA, NCOR1 (250).

Favorable : NF1, SGK1 (tous types),  
 Sous type ABC : CREBBP (ABC),  
 Sous type GCB : EZH2, MYD88, ARID5B (250).



**Figure 10 :** Stratification moléculaire et survie selon les sous-types du LDGCB (29)



**Figure 11 :** Courbes de survie selon les 4 sous-groupes moléculaires (29)

### 13.5.3.2 Classification moléculaire intégrée de Schmitz et al.

Cette classification distingue quatre sous-types génétiques indépendants du COO et de l'IPI et avec des profils pronostiques distincts :

**MCD** : mutations MYD88L265P et/ou CD79B (82 % des cas) → mauvais pronostic, OS à 5 ans : 26 %,

**BN2** : environ 15 % des cas, bon pronostic, OS à 5 ans : 65 %,

**N1** : rare (3 %), mutations NOTCH1, très mauvais pronostic, OS à 5 ans : 36 %,

**EZB** : formes GCB, mutations EZH2 et translocations BCL2, bon pronostic, OS à 5 ans : 68 %, bien que inférieur à celui des formes GCB non-EZB (250).

## 14. LES SCORES PRONOSTIQUES

### 14.1 IPI (INDICE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL)

Élaboré en 1993 par le International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (9).

Il constitue un outil de référence pour évaluer le pronostic des LNH agressifs. Il repose sur cinq critères cliniques reconnus comme significativement corrélés à la SG : l'âge supérieur à 60 ans, un stade avancé (III ou IV) selon la classification d'Ann Arbor, une élévation du taux sérique de LDH, ECOG  $\geq 2$  et l'atteinte de plus d'un site extranodal (Tableau III).

### 14.2 IPI AA (IPI AJUSTÉ À L'ÂGE)

Pour les patients âgés de 60 ans ou moins, l'IPI ajusté à l'âge est conçu (9). Ce score ne tenant pas compte du facteur âge contrairement à l'IPI standard (Tableau III).

### 14.3 R-IPI (IPI RÉVISÉ)

L'ajout du Rituximab au traitement CHOP a considérablement amélioré l'histoire clinique du LDGCB. Pour adapter l'IPI à ce nouveau traitement, un score révisé (R-IPI) a été proposé en 2007 par Sehn et al. (251). Le R-IPI utilise les mêmes facteurs de risque que l'IPI mais il modifie la distribution des points pour former trois groupes de risques (Tableau III). le R-IPI ait montré de meilleures performances pour prédire les résultats à long terme (252).

### 14.4 NCCN-IPI (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - IPI)

Pour affiner la stratification pronostique notamment chez les patients présentant un risque élevé (SG à 5 ans < 50 %). En 2014, Zhou et al. ont proposé le NCCN-IPI (252). Ce score reprend les critères de l'IPI classique mais les évalue de manière plus détaillée (Tableau III).

L'âge est divisé en quatre catégories : les patients de 40 ans ou moins reçoivent 0 point, ceux âgés de 41 à 60 ans reçoivent 1 point, ceux de 61 à 75 ans reçoivent 2 points et ceux de plus de 75 ans reçoivent 3 points. Le taux de LDH, reflet indirect de la masse tumorale, est également pris en compte : un taux normal donne 0 point, une élévation modérée (entre 1 et 3 fois la normale) donne 1 point, tandis qu'un taux supérieur à 3 fois la normale donne 2 points. L'atteinte d'un site extranodal spécifique, à savoir le système nerveux central, la moelle osseuse, le foie, le tractus gastro-intestinal ou les poumons, ajoute 1 point au score

Le NCCN-IPI présente une meilleure capacité prédictive rapport à l'IPI classique en matière de pronostic à long terme (252). Cette supériorité a été corroborée par deux études rétrospectives indépendantes (menées en Autriche et en Chine) (10).

**Tableau III:** Scores pronostiques IPI (238)

Score	Facteurs	Groupe pc	N° facteurs	SG à 5 ans (%)
<b>IPI</b>	- Âge > 60 ans - ECOG ≥ 2	Faible	0-1	73
	- LDH élevée - Stade Ann Arbor III/IV	Inter-faible	2	51
	- Atteintes extraganglionnaires ≥ 2	Inter-élévé	3	43
<b>R-IPI * SG à 4 ans</b>			Élevé	26
			<b>Très bon</b>	0
	- Mêmes facteurs que l'IPI		<b>Bon</b>	1-2
<b>IPIaa</b>			<b>Mauvais</b>	3-5
			Faible	83
	- LDH élevée - Stade Ann Arbor III/IV	Inter-faible	1	69
<b>NCCN-IPI</b>	- ECOG ≥ 2 (utilisé si âge ≤ 60 ans)	Inter-élévé	2	46
			Élevé	31
	- Âge ( $\leq 40 = 0$ , $41-60 = 1$ , $61-75 = 2$ , $>75$ ans = 3)	Faible	0-1	96
<b>IPI</b>	- LDH ( $\leq 1 = 0$ , $> 1$ et $\leq 3 = 1$ , $> 3$ = 2)	Inter-faible	2-3	82
	- Sites extra-ganglionnaires (CNS, moelle, foie, GI, poumon) - ECOG ≥ 2 - Stade III/IV	Inter-élévé	4-5	64
			Élevé	≥ 6
				33

#### 14.5 E-IPI (ELDERLY IPI)

En raison de la prévalence des patients plus âgés atteints de LDGCB, l'E-IPI a été développé pour améliorer la précision de l'IPI dans cette population spécifique en ajustant le critère d'âge (cut-off de 70 ans plutôt que 60 ans) (Tableau IV) (253).

**Tableau IV :** Score E - IPI

Score	Facteurs	Groupe pronostique	Nombre de facteurs	SG à 3 ans (%)
<b>E- IPI</b>			Faible	0-1
	- Âge > 70 ans - LDH élevée - ECOG ≥ 2	Inter-faible	2	75
	- Stade Ann Arbor III/IV- atteintes extra-ganglionnaires ≥ 2	Inter-élévé	3	58
		Élevé	4-5	51

#### 14.6 CNS-IPI

L'atteinte secondaire du SNC dans le LDGCB est peu fréquente mais elle constitue l'une des complications les plus redoutées en raison de son pronostic très défavorable. Afin d'évaluer ce risque dès le diagnostic, un score spécifique nommé CNS-IPI a été élaboré à partir d'une vaste cohorte de patients traités par R-CHOP (254).

La combinaison de ces facteurs permet de stratifier les patients en trois groupes (Tableau V). Ce qui soulève la question d'une prophylaxie ciblée notamment par l'administration de méthotrexate à haute dose ou par voie intrathécale. Bien que la stratégie idéale ne fasse pas consensus, le score CNS-IPI apparaît aujourd'hui comme un outil prédictif incontournable à intégrer dans l'évaluation initiale du patient (254).

**Tableau V : CNS - IPI (254)**

Facteur	Groupe pronostique	Risque de rechute neuro-méningée à 2 ans
- Âge > 60 ans		
- LDH élevée	Faible : 0-1	0,60 %
- ECOG ≥ 2	Intermédiaire : 2-3	3,40 %
- Stade Ann Arbor III/IV	Élevé : ≥ 4	10,20 %
- Atteintes extraganglionnaires ≥ 2		
<b>- Atteinte surrénale – atteinte rénale</b>		

## 15. TRAITEMENT

### 15.1 TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

#### 15.1.1 Évolution historique

Depuis 1976, Le protocole CHOP constitue le traitement de référence du LDGCB, il a démontré une nette supériorité sur le protocole HOP. Malgré de nombreuses tentatives dans les années 1990 pour le remplacer, aucune alternative ne s'est révélée plus efficace. Au début des années 2000, l'allogreffe en première intention a été envisagée mais les résultats n'ont pas montré de bénéfice par rapport au CHOP (29).

#### 15.1.2 Les fondements de l'instauration du protocole R-CHOP comme traitement de référence du LDGCB

Avant l'introduction du rituximab, le protocole CHOP seul offrait des taux modestes de survie à 5 ans : 46 % pour la SG et 41 % pour la SSP. Un tournant a eu lieu en 2002 avec l'ajout du Rituximab donnant naissance au protocole R-CHOP qui est devenu le traitement standard de première ligne suite aux résultats de trois grands essais randomisés menés principalement chez les patients âgés ≥ 60 ans (29). Les études du GELA et de l'intergroupe américain ont montré la supériorité du R-CHOP sur le CHOP seul. Une analyse à long terme de l'essai américain a révélé un taux d'échec plus élevé avec le CHOP (67 %) qu'avec le R-CHOP (57 %) dans les deux premières années. L'amélioration de la SSP était surtout significative chez les patients avec un score IPI ≥ 3 (255).

### 15.1.3 Stratégies pour améliorer les résultats obtenus avec le protocole R-CHOP

Face aux limites du protocole R-CHOP, plusieurs stratégies ont été explorées afin d'optimiser la prise en charge initiale et d'améliorer le contrôle de la maladie.

#### 15.1.3.1 Intensifier le traitement d'induction

Cette stratégie est basée sur l'ajout d'autres agents cytotoxiques ou en modifiant les doses.

- **Le protocole R-ACVBP** (rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone), évalué par le groupe GELA chez des patients de moins de 60 ans avec un score IPI faible à intermédiaire, il a démontré une amélioration significative de la SSP et de la SG par rapport au R-CHOP. Cependant, en raison de sa toxicité accrue, son utilisation reste limitée en pratique clinique (255).

- **Le protocole DA-R-EPOCH** (dose-adjusted rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine), Il s'agit d'une approche reposant sur un renforcement progressif des doses ajustées en fonction de la tolérance hématologique afin de surmonter la chimiorésistance en particulier dans les formes agressives. Si des études de phase II ont montré une efficacité prometteuse notamment chez les patients présentant des sous-types moléculaires à haut risque comme les lymphomes « double-hit », un essai randomisé de phase III conduit par le NCI n'a pas démontré de supériorité du DA-R-EPOCH par rapport au R-CHOP chez les patients atteints de LDGCB de novo (255).

- **Le protocole R-hyper CVAD/MA** : (rituximab avec cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate à haute dose et cytarabine), ce protocole a également été évalué en particulier dans les formes à haut risque. Ce protocole très intensif est associé à une toxicité significative ce qui le rend difficilement applicable (255).

#### 15.1.3.2 L'ajout de nouveaux agents thérapeutiques ciblant des voies spécifiques de signalisation cellulaire impliquées dans l'oncogenèse des LDGCB

Une stratégie innovante associe de nouveaux agents au R-CHOP soit en induction soit en maintenance (Figure 12).

- **Lénalidomide** : Cet agent immunomodulateur agit à la fois sur les cellules tumorales et le MET. L'association du lénalidomide au protocole R-CHOP (R2-CHOP) a montré un bénéfice dans l'étude de phase II E1412 avec une amélioration de la SG et de la SSP chez les patients

présentant un sous-type ABC. En revanche, l'essai de phase III ROBUST n'a pas mis en évidence de gain significatif en termes de SSP dans l'ensemble de la population étudiée bien que des résultats favorables aient été observés chez les patients à haut risque (score IPI  $\geq 3$ ) (256).

- **Bortezomib** : L'ajout de cet inhibiteur du protéasome au R-CHOP (RB-CHOP) n'a pas montré de bénéfice significatif dans les études PYRAMID et REMoDL-B bien qu'une analyse post-hoc ait suggéré une meilleure SSP chez les patients atteints de lymphome double-hit (256).

- **Ibrutinib** : C'est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a montré une activité prometteuse dans le LDGCB de type ABC mais les résultats de l'étude PHOENIX n'ont pas révélé d'amélioration significative (256).

- **Brentuximab vedotin** : Le BV est un conjugué anticorps-médicament ciblant CD30, il a été évalué en première ligne dans le LDGCB. En raison d'une neurotoxicité liée à l'association avec le R-CHOP, une version modifiée, BV + R-CHP (sans vincristine) a été testée avec une meilleure tolérance. Une étude de phase II a rapporté un TRG de 91 % avec des taux de SSP et de SG à 24 mois plus élevés chez les patients CD30 positifs. Ces résultats suggèrent un intérêt particulier du BV + R-CHP chez les patients à haut risque exprimant CD30. Un essai randomisé est en cours pour comparer cette combinaison au R-CHOP standard (257).

- **Polatuzumab vedotin** : Le polatuzumab vedotin est un anticorps conjugué "antibody-drug conjugate (ADC)" qui cible CD79b. Il a été évalué dans l'étude POLARIX où le schéma pola-R-CHP a montré une réduction du risque de progression par rapport au R-CHOP standard chez les patients à risque intermédiaire ou élevé avec une SSP à deux ans de 76,7 % contre 70,2 % (256).

- **Venetoclax** : C'est un inhibiteur ciblant la protéine anti-apoptotique BCL-2. Son ajout au R-CHOP a donné des résultats encourageants dans l'étude CAVALLI notamment chez les patients présentant une surexpression de BCL-2 avec une amélioration de la SSP à deux ans. Cette association s'est accompagnée d'une majoration des effets toxiques (256).

#### 15.1.3.3 Maintenance après induction par R-CHOP

Des stratégies de traitement de maintenance après l'induction par R-CHOP ont été explorées mais les données restent hétérogènes. Dans l'étude REMARC, l'utilisation de lémalidomide en maintenance chez les patients âgés de 60 à 80 ans a permis d'allonger la SSP mais sans bénéfice sur la SG (256).

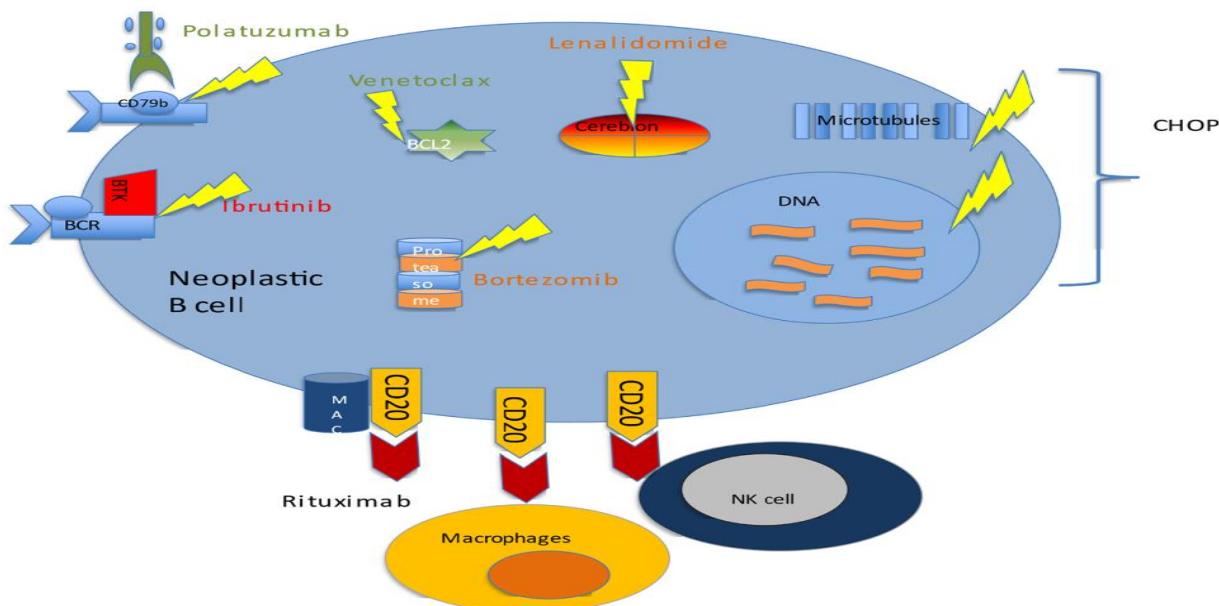
#### 15.1.3.4 Optimisation des agents thérapeutiques anti-CD20

Depuis l'introduction du rituximab, plusieurs anticorps anti-CD20 ont été développés pour améliorer le traitement du LDGCB (255).

- **Ofatumumab** : Anticorps de deuxième génération, il a été évalué dans un essai de phase II chez des patients âgés de 80 ans et plus, traités par CHOP à doses réduites. Après un suivi médian de 26,8 mois, la SG à deux ans était supérieur à 64,7 % (255).

- **Obinutuzumab** : Un anticorps humanisé modifié pour renforcer sa cytotoxicité, il a été testé en combinaison avec CHOP (G-CHOP). Dans un essai de phase II, le TRG était de 82 % avec un taux de RC de 55 %. Un essai de phase III a comparé G-CHOP à R-CHOP en traitement initial. Les taux de réponse étaient similaires et la SSP à trois ans était équivalente (70 % pour G-CHOP contre 67 % pour R-CHOP) mais les effets indésirables de grade 3 à 5 étaient plus fréquents dans le groupe G-CHOP (255).

- **Optimisation de la posologie du rituximab en fonction du sexe** : Cette procédure a montré que les hommes avaient une pharmacocinétique moins favorable. Un essai de phase III a testé une dose augmentée de Rituximab à 500 mg/m<sup>2</sup> (contre 375 mg/m<sup>2</sup>) chez les hommes avec une amélioration de 32,5 % de la SSP (255).



**Figure 12 :** RCHOP plus "X" dans le traitement de première ligne du LDGCB (256)

## 15.2 INDICATION THERAPEUTIQUE

En Algérie, les indications thérapeutiques sont encadrées par les protocoles du Groupe d'Étude Algérien des Lymphomes (GEAL), lesquels s'inspirent largement des données issues de la littérature scientifique ainsi que des recommandations actualisées des sociétés savantes internationales telles que l'ESMO, le NCCN et le NCCN MENA (177,258,259).

Le programme NCCN-MENA (Middle East and North Africa) est une initiative lancée en 2008 par le NCCN visant à adapter ses lignes directrices aux réalités médicales, économiques et organisationnelles des pays de la région MENA. Cette région comprend notamment l'Algérie, la Tunisie, le Maroc, l'Égypte, le Liban, la Jordanie, la Syrie, le Yémen, l'Arabie Saoudite, l'Irak, l'Iran, le Koweït et dans le cadre du projet la Turquie. Ce programme concerne plusieurs pathologies cancéreuses notamment les hémopathies malignes y compris le LDGCB. L'objectif du NCCN-MENA est d'améliorer la qualité des soins en cancérologie en tenant compte des ressources disponibles localement, des pratiques cliniques régionales et des spécificités des populations concernées (259).

### 15.2.1 RECOMMENDATIONS INTERNATIONNALES

#### 15.2.1.1 LDGCB ganglionnaire (première ligne)

##### 15.2.1.1.1 Selon le risque IPI

###### - Faible risque (IPI < 2) :

**Stade localisé** : 4 R-CHOP : Schéma abrégé possible si TEP-Scan négatif après 3 cycles, observé chez >80 % des cas (258).

**Stade avancé** : 6 R-CHOP + 2R (258).

- **Risque intermédiaire/élévé** : Le polatuzumab vedotin remplaçant la vincristine dans le R-CHOP, ce protocole est approuvé en Europe depuis 2022 (258,260).

##### 15.2.1.1.2 Selon le profil moléculaire

Les formes « double hit » ou « triple hit » par FISH présentent un pronostic défavorable indépendamment du score IPI. Pour les sujets jeunes : des régimes plus intensifiés (DA-EPOCH-R ou R-CODOX-M/R-IVAC) peuvent être envisagés (168,258,261).

IPI de 2-5 : RCHP-polatuzumab vedotin est aussi proposé (168)

##### 15.2.1.1.3 Selon le stade de la maladie

###### - Stade localisé (I/II) : Sans masse volumineuse (diamètre < 7,5 cm)

18–60 ans, aaIPI 0 : 4 R-CHOP + 2 R (Essai FLYER : PFS 96 % vs 94 %, moins toxique),

61–80 ans, aaIPI 0 : Approche adaptative par TEP (Essai LYSA LNH 09-1B : PFS 92 % vs 89 %) ; si TEP positif : chimio + radiothérapie,

Autres patients < 80 ans, IPI 0–1 : 3-4 R-CHOP + radiothérapie ou 6 R-CHOP seuls selon le contexte,

IPI ≥ 2 : R-CHP + polatuzumab (Essai POLARIX), même pour les formes localisées (168).

#### **- Cas particuliers justifiant une radiothérapie post-chimiothérapie :**

Traitements sous-intensifs (R-miniCHOP), atteinte extranodale, masse ≥ 7,5 cm (168).

**- Stade avancé (III/IV) :** 6 R-CHOP reste la référence historique. L'essai POLARIX a démontré une légère amélioration de la PFS avec le polatuzumab vedotin (168). Des protocoles intensifiés (R-ACVBP, R-DA-EPOCH) peuvent être discutés pour les sujets jeunes avec IPI ≥ 3 et haut risque de rechute SNC (168). Pas de consensus sur la radiothérapie de consolidation.

#### **15.2.1.2 LDGCB extra ganglionnaire**

Certaines localisations extranodales du LDGCB nécessitent une approche thérapeutique adaptée. Une stratégie combinée incluant immunochimiothérapie et traitement local (radiothérapie, prophylaxie SNC) peut améliorer le pronostic (168).

**Testicule** : R-CHOP ×6, prophylaxie SNC, radiothérapie testiculaire contralatérale,

**Sein** : R-CHOP ×6, radiothérapie du sein atteint, prophylaxie SNC à discuter,

**Estomac** : R-CHOP ×6, éradication d'H.P si présent, chirurgie en cas de complication, irradiation est à éviter,

**Intravasculaire** : R-CHOP ×6, IRM cérébrale + LCR initial, prophylaxie SNC, décaler rituximab au premier cycle,

**Cutané (jambes)** : R-CHOP ×6, radiothérapie sur zones volumineuses/localisées.

**Os** : R-CHOP ×6, radiothérapie en consolidation (168).

#### **15.2.1.3 Particularités de la prise en charge des patients âgés et/ou avec comorbidités**

##### **15.2.1.3.1 Patients âgés**

La prise en charge des patients âgés atteints de LDGCB est complexe, en raison de la fragilité, des comorbidités et de la tolérance réduite aux traitements intensifs. Des outils comme l'évaluation gériatrique simplifiée (sGA) (Tableau IV) permettent de stratifier les patients en fonction de leur état global (262).

Chez les patients <80 ans, un R-CHOP à dose complète est préférable si l'état général le permet. Pour les ≥80 ans, le R-miniCHOP est mieux toléré. En localisation limitée, la radiothérapie peut

être ajoutée. Chez les sujets très âgés ou dépendants, une approche centrée sur la qualité de vie (rituximab seul, corticothérapie, soins palliatifs) est recommandée (168).

**Tableau VI : Évaluation gériatrique (sGA) (262)**

	<b>FIT</b>	<b>UNFIT</b>	<b>FRAIL</b>
<b>ADL</b>	$\geq 5^*$	$< 5^*$	$< 6^*$
	<b>et</b>	<b>et/ou</b>	<b>et/ou</b>
<b>IADL</b>	$\geq 6^*$	$< 6^*$	$< 8^*$
	<b>et</b>	<b>et/ou</b>	<b>et/ou</b>
<b>CIRS-G</b>	Score 0 = 3–4	Score $\geq 1 = 3\text{--}4$	Score $\geq 1 = 3\text{--}4$
	<b>et</b>	<b>et/ou</b>	<b>et/ou</b>
	Score $\leq 8 = 2$	Score $> 8 = 2$	Score $\geq 5 = 2$
<b>Âge</b>	$< 80$ ans	$< 80$ ans	$\geq 80$ ans

Abbreviations: ADL, activities of daily living; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; IADL, instrumental ADL; sGA, simplified geriatric assessment. \* Number of residual functions.

#### **15.2.1.3.2 Patients avec contre-indication aux anthracyclines**

La cardiototoxicité induite par la doxorubicine est généralement dose-dépendante avec une augmentation significative du risque lorsque la dose dépasse 250 mg/m<sup>2</sup>. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup> (263). En particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une FEVG réduite au préalable ou une diminution de plus de 10 % de la FEVG après un traitement anticancéreux, des alternatives thérapeutiques sont recommandées : protocole RGCVP, R-GemOx-14, substitution de la doxorubicine par l'étoposide (168,263–265). Une étude danoise a montré l'efficacité similaire entre R-CHOP et schémas sans anthracyclines (CVP/CEOP ± rituximab) chez les >85 ans (266).

#### **15.2.1.3.3 Prévention des fractures ostéoporotiques**

Un risque de fracture de 11 % a été observé chez les patients  $\geq 70$  ans dans les 18 mois suivant le diagnostic. Une évaluation précoce avec le score FRAX (fracture risk assessment tool), une supplémentation en vitamine D et l'usage de bisphosphonates sont parfois recommandés (267).

#### **15.2.1.3.4 Prévention du risque infectieux**

Selon les recommandations ASCO, Une prophylaxie primaire par G-CSF est indiquée surtout chez les patients plus de 65 ans dont le risque de neutropénie fébrile atteignant 37 %. Une prophylaxie antimicrobienne ciblée selon les recommandations locales peut être indiquée (268).

#### **15.2.1.4 Rôle de la radiothérapie (RT) de consolidation dans le LDGCB**

L'indication de la radiothérapie (RT) de consolidation dans le LDGCB s'est recentrée à l'ère du Rituximab et de la TEP. L'essai OPTIMAL > 60 a montré que son omission chez les patients

âgés en RC n'altérait pas la survie. En revanche, elle conserve un rôle pronostique chez les jeunes avec masse volumineuse (essais MnT et UNFOLDER) et chez les sujets âgés dans l'étude RICOVER-60 (152). Pour les formes localisées, une chimiothérapie courte associée à une RT ciblée a montré une efficacité en SSP et SG (essai SWOG S0014) (269). Chez les patients avec fixation résiduelle post-R-CHOP, une RT guidée par TEP pourrait suffire, selon les données du BCCA (270).

#### **15.2.1.5 Prophylaxie et risque de rechute dans le système nerveux central (SNC)**

La rechute dans le SNC touche environ 5 % des patients atteints de LDGCB, survenant en moyenne 6,5 à 7 mois après le diagnostic, avec une survie post-rechute inférieure à 6 mois, ce qui en fait une complication redoutable (152). Le score CNS-IPI permet de stratifier le risque, mais reste imparfait, puisque près de 40 % des rechutes surviennent chez des patients classés à risque intermédiaire (152).

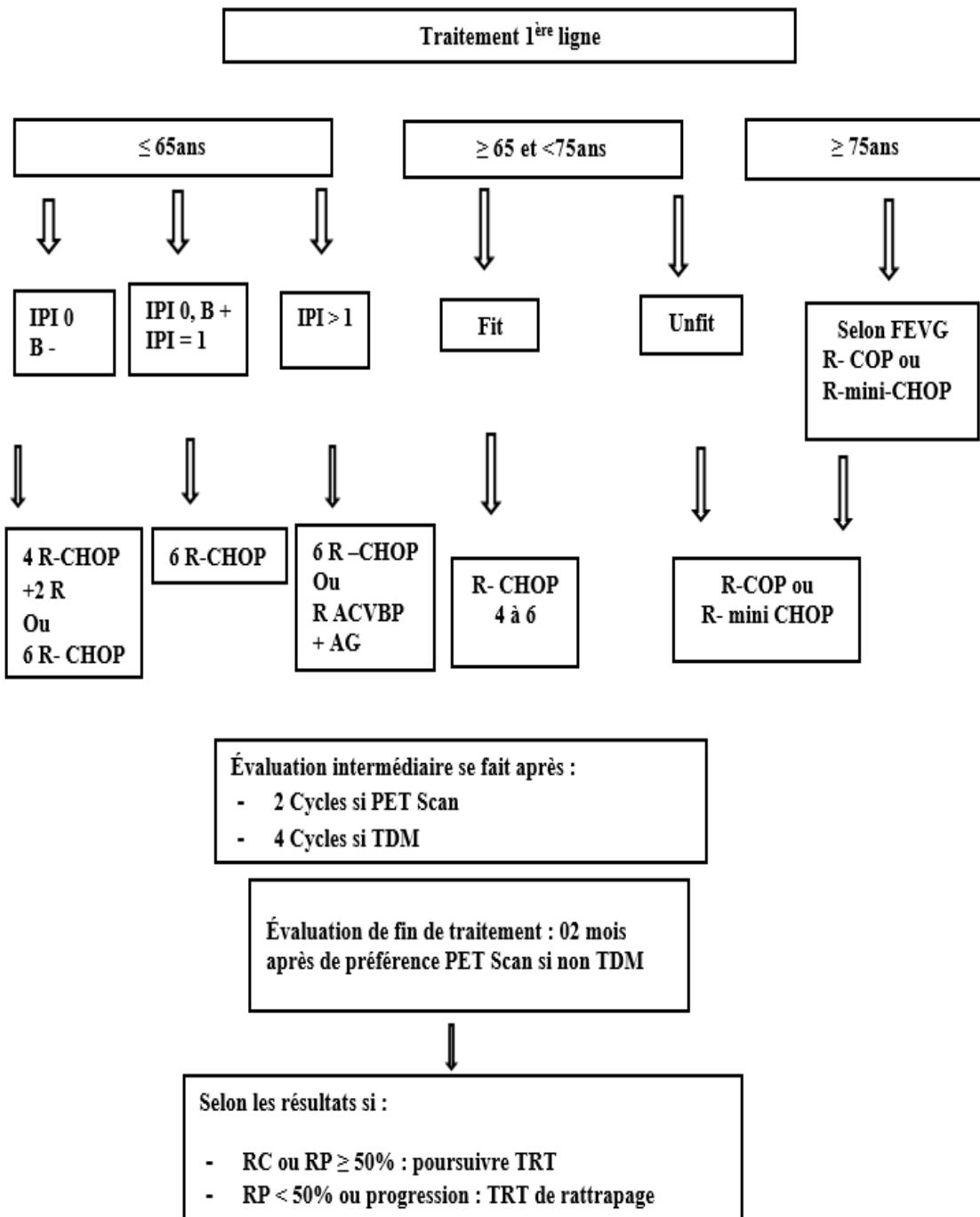
Certaines localisations anatomiques (testicules, reins, seins, surrénales, etc.) et des sous-types moléculaires à haut risque (ABC avec des mutations telles que MYD88, CD79B, CXCR4, PIM1 ou CDKN2A), les formes double-hit ou triple-hit, et les double-expressor, sont particulièrement associés à la dissémination vers le SNC (271).

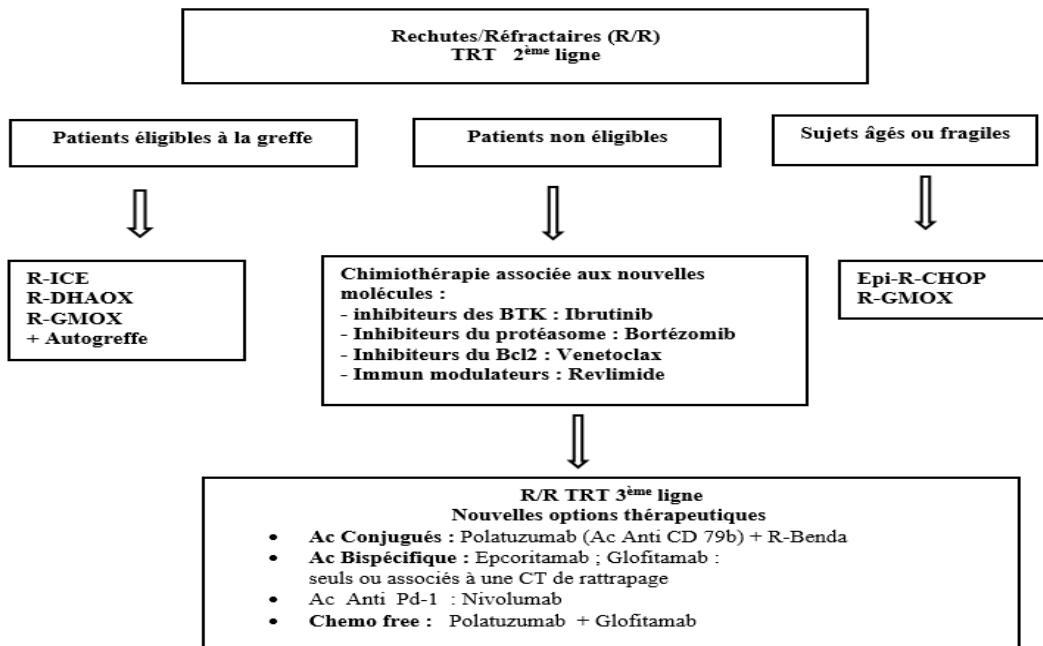
Deux approches prophylactiques existent : le méthotrexate intrathécal, historiquement utilisé mais peu efficace sur les atteintes cérébrales profondes, et le méthotrexate à haute dose par voie intraveineuse, plus performant sur le plan parenchymateux, bien que son efficacité reste controversée (152,271). Aucun consensus n'existe sur le moment d'administration, le nombre de cycles ou la tolérance, en particulier chez les sujets fragiles (152,271). Ainsi, la prophylaxie du SNC ne devrait être envisagée que chez les patients à très haut risque, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque (271).

#### **15.2.2 RECOMMANDATIONS NATIONALES**

Les recommandations du GEAL ont été élaborées lors de la réunion du groupe de travail du GEAL en 2023 afin d'adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités du contexte national. Ces recommandations visent à uniformiser la prise en charge du LDGCB tout en assurant une efficacité thérapeutique optimale (Figure 13,14) (177).

Pour le traitement de première ligne et en l'absence d'une atteinte méningée initiale, il n'y a pas d'indication de prophylaxie neuroméningée.

**Figure 13 :** Recommandations nationales - Traitement de première ligne - GEAL 2023 (177)



**Figure 14:** Recommandations nationales - LDGCB R/R - GEAL 2023 (177)

## 15.3 EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE

### 15.3.1 L'évolution des critères d'évaluation dans les lymphomes

#### 15.3.1.1 Harmonisation initiale (1999)

Les premiers critères de standardisation proposés en 1999, basés sur la TDM, présentaient plusieurs limites : subjectivité de l'interprétation, définition imprécise de la rémission complète incertaine (RCu), mauvaise évaluation des atteintes extranodales, place controversée de la scintigraphie au Gallium et absence d'intégration de la TEP dans la stratégie décisionnelle (272).

#### 15.3.1.2 Révision de 2007 par l'IWG

En 2007, l'International Working Group (IWG) a révisé les critères en y intégrant la TEP au 18F-FDG (Annexe M). Cela a rendu la notion de RCu obsolète. La TEP-TDM constitue l'outil de référence pour évaluer la réponse au traitement grâce à l'analyse métabolique précoce et précise de l'efficacité thérapeutique. Les nouvelles définitions incluent : Réponse complète (RC), Réponse partielle (RP), Maladie stable (MS), Maladie progressive (MP) (273).

#### 15.3.1.3 Critères de Lugano

Les critères de Lugano, publiés en 2014, intègrent pleinement l'évaluation métabolique de la TEP avec l'échelle visuelle de Deauville à 5 points introduite en 2009 (Tableau VII).

Un délai post-thérapeutique est recommandé pour limiter les faux positifs en TEP (Minimum 3 semaines et idéalement 6 à 8 semaines après une chimiothérapie, 2 semaines après administration de facteurs de croissance et 3 mois après une radiothérapie) (174).

**Tableau VII : Score de Deauville (174)**

Échelle de Deauville	Activité métabolique (FDG)	Interprétation
<b>1</b>	Absence de captation	RC
<b>2</b>	Captation $\leq$ activité médiastinale	RC
<b>3</b>	Captation $>$ médiastin mais $\leq$ foie	RC (à confirmer selon contexte clinique)
<b>4</b>	Captation modérément $>$ foie	Maladie résiduelle probable
<b>5</b>	Captation nettement $>$ foie et/ou présence de nouvelles lésions	Maladie active persistante ou progression

Suite à un atelier intitulé « Classification de Lugano : Perspectives d’avenir » tenu lors de la 17e Conférence internationale sur les lymphomes malins (ICML) qui a examiné la pertinence d’une révision de la classification.

En 2025, l’évaluation de la réponse dans la classification de Lugano repose sur l’analyse visuelle combinée à une évaluation semi-quantitative via le score de Deauville (SD) (Tableau VIII).

La définition actuelle de la réponse métabolique complète (SD1–3) est maintenue. Le score SD 5 est désormais précisé : il correspond à une fixation au moins deux fois supérieure à celle du foie et se divise en **SD 5a** (progression sur lésions existantes) et **SD 5b** (nouvelles lésions). Ces distinctions visent à affiner l’interprétation clinique (274).

**Tableau VIII : Critères de Lugano révisés (2025) (274)**

Réponse	Évolution par rapport au bilan initial / précédent (Score de Deauville : SD)
Réponse métabolique complète (CMR)	<b>SD 1 à 3</b>
Réponse métabolique partielle (PMR)	<b>SD 4 ou 5a</b> avec maladie en réponse : réduction de l’intensité* sans augmentation de l’étendue** du lymphome ou absence de réduction significative de l’intensité mais diminution de l’étendue
Maladie métabolique stable (SMD)	<b>SD 4 ou 5a</b> avec stabilité de l’intensité* et de l’étendue** du lymphome
Maladie métabolique progressive (PMD)	<b>SD 5a</b> avec augmentation de l’intensité* et/ou de l’étendue** ou <b>SD 5b</b> en présence de nouvelles lésions dues au lymphome

\* Une augmentation de SUV dans une seule lésion = une PMD même si il y a une réponse dans d’autres lésions

\*\* Fait référence au nombre de lésions et/ou aux zones de fixation

### **15.3.2 Évaluation de la réponse par TDM**

La TDM reste l'outil de référence en l'absence de TEP-TDM. Toute masse résiduelle est considérée comme une RP sauf preuve histologique d'absence de maladie et le terme de « réponse complète incertaine » (RCu) est obsolète.

En cas de modification des ganglions, l'évaluation repose sur les produits des diamètres perpendiculaires (PDP) en comparant le PDP actuel au nadir individuel ou à la somme des PDP initiaux et une augmentation >50 % signe la progression (Annexe D) (174).

### **15.3.3 Évaluation de la réponse par TEP-TDM**

La TEP-TDM est essentielle pour évaluer la réponse thérapeutique dans le LDGCB. En cas de fixation anormale persistante, une biopsie ciblée ou une TEP différée est recommandée avant toute décision (Annexe D) (168,174).

#### **15.3.3.1 TEP intermédiaire (après 2 ou 3 cycles)**

Utilisée pour mesurer la réponse précoce, la TEPI est interprétée selon le score de Deauville qui présente une bonne valeur prédictive négative (80 %) (168). Un score  $\leq 3$  indique généralement une bonne réponse. Chez les patients à faible risque, une TEPI négative permet de réduire le nombre de cures.

#### **15.3.3.2 TEP de fin de traitement**

Réalisée 3 à 6 semaines après la dernière cure, elle permet de confirmer une RMC (SD 1 à 3). Une fixation douteuse nécessite une réévaluation différée ou une biopsie. Si une activité métabolique résiduelle persiste malgré une bonne régression morphologique, une radiothérapie de consolidation peut être envisagée dans un délai de 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie suivie d'une évaluation par TEP trois mois plus tard (168,174). Même en présence de symptômes persistants, l'absence de lésion détectable à l'imagerie n'exclut pas la RC (174).

## **15.4 STRATÉGIES DE SURVEILLANCE DE LA CARDIOTOXICITÉ LIÉE AUX ANTHRACYCLINES AU COURS DU TRAITEMENT**

Une surveillance de la fonction ventriculaire gauche est recommandée chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires ou des facteurs de risque notamment en cas d'utilisation d'anthracyclines. Une baisse de la FEVG de plus de 10 % après traitement contre-indique souvent la poursuite des anthracyclines (263). L'échocardiographie tridimensionnelle couplée à la mesure du Global Longitudinal Strain (GLS) permet une détection précoce de la toxicité myocardique, cette dernière précédant les anomalies de la FEVG de trois à six mois lorsque le GLS

diminue de 11 à 15 % (172). Par ailleurs, les biomarqueurs cardiaques comme la troponine T ultrasensible et le NT-proBNP sont utiles pour identifier précocement les atteintes myocardiques liées au traitement (170).

## **16. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE**

### **16.1 FRÉQUENCE DES CONSULTATIONS DE SUIVI**

Un suivi structuré est recommandé : trimestriel durant les deux premières années, semestriel les trois années suivantes puis annuel à long terme pour détecter les rechutes tardives et surveiller les complications thérapeutiques (174). Cependant, la pertinence d'un suivi systématique au-delà de deux ans demeure incertaine et doit être individualisée selon le profil de la maladie, le traitement reçu et les préférences du patient (168).

### **16.2 EXAMENS BIOLOGIQUES RECOMMANDÉS LORS DU SUIVI**

À chaque consultation, un suivi biologique standard est généralement réalisé incluant une NFS, un bilan métabolique de base (rénal et hépatique) et un dosage de la LDH (168).

### **16.3 SURVEILLANCE PAR IMAGERIE**

La surveillance systématique par TDM-TAP ou TEP chez les patients atteints de LDGCB n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques évocateurs. Une imagerie excessive expose à des rayonnements inutiles, à des faux positifs fréquents (notamment avec la TEP), à des explorations invasives (biopsies), au stress et à des coûts élevés non négligeable (175). Le recours à l'imagerie doit rester motivé par des signes cliniques précis tels qu'adénopathie, symptômes B ou douleurs localisées (168).

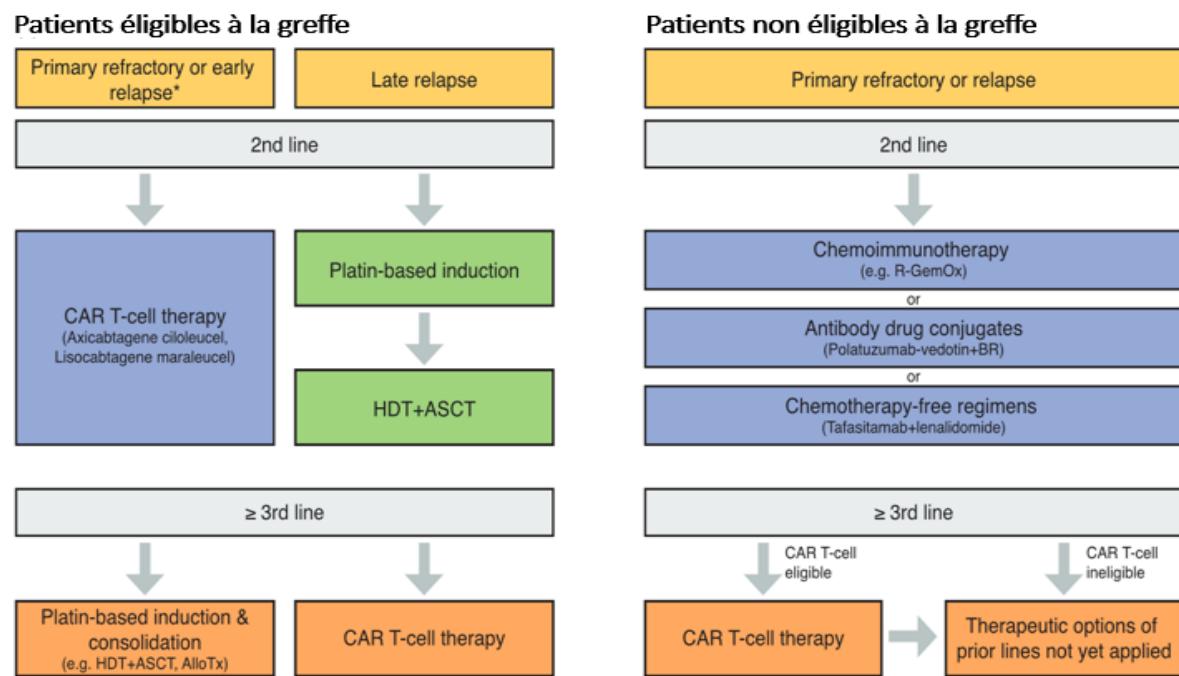
### **16.4 GESTION CLINIQUE DES RECHUTES DU LDGCB**

Malgré une première ligne efficace, le LDGCB présente un risque élevé de rechute souvent dans les deux premières années et surtout chez les patients à IPI élevé (275,276). Le suivi doit être clinique, régulier et centré sur les sites initiaux. En cas de suspicion, une biopsie et une restadiification avec TEP sont indispensables. La prise en charge d'une rechute dépend du délai, du traitement initial, de l'état général et des comorbidités. Le NGS permet d'identifier des sous-types moléculaires en rechute en ouvrant la voie à des traitements ciblés personnalisés (30).

## **17. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LDGCB EN RECHUTE ET RÉ-FRACTAIRE (LDGCB R/R)**

Environ un tiers des patients atteints de LDGCB présentent une maladie réfractaire ou rechutent avec un pronostic défavorable et un risque élevé de décès.

La prise en charge repose sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches (ASCT) (Figure 15) (30).



**Figure 15 :** Algorithme thérapeutique des LDGCB R/R selon l'éligibilité à l'ASCT

## 17.1 PATIENTS ÉLIGIBLES À L'ASCT

Les protocoles de rattrapage classiques incluent le R-GDP, le R-ICE et le R-DHAP ont montré une efficacité similaire dans les essais CORAL et LY.12 bien que le R-GDP soit mieux toléré. En cas de réponse au traitement, une consolidation par HDT/ASCT est recommandée avec des schémas comme R-BEAM ou R-CVB. L'étude CORAL a rapporté une PFS à 3 ans de 53 % après ASCT. En cas d'échec à l'ASCT, les thérapies par CAR-T cell constituent une alternative thérapeutique (30).

## 17.2 PATIENTS NON ÉLIGIBLES À L'ASCT

### 17.2.1 Chimiothérapie associée à une immunothérapie

Dans une approche palliative, les protocoles R-Bendamustine et R-Gemox ont été utilisés avec une efficacité modérée. Le R-Benda a permis un TRG de 62,7 %, mais avec une SSP limitée à 6,7 mois. Le R-Gemox a montré une SG à deux ans de 66 % chez les patients naïfs de rituximab contre seulement 14 % à cinq ans chez les patients ayant déjà reçu le rituximab (30). Chez les patients âgés en bon état général, certains protocoles plus intensifs peuvent être envisagés avec

une réduction des doses. Les schémas associant ifosfamide et étoposide sont généralement mieux tolérés que ceux incluant cytarabine et cisplatine dans cette population (276).

### **17.2.2 Nouveaux anticorps monoclonaux**

#### **17.2.2.1 Obinutuzumab**

C'est un autre anti-CD20 qui n'a pas montré de bénéfice significatif dans cette pathologie (30).

#### **17.2.2.2 Tafasitamab**

C'est un anticorps dirigé contre l'antigène CD19, il est récemment approuvé en combinaison avec la lénilidomide pour les patients non éligibles à l'ASCT (essaiL-MIND) (30).

#### **17.2.2.3 Anticorps conjugués "antibody-drug conjugate (ADC)"**

- **Brentuximab vedotin :** Le premier anticorps conjugué (anti CD30) utilisé en hématologie, il a montré une efficacité en monothérapie dans les LDGCB R/R avec un TRG de 44 % même à faible expression (277).

- **Polatuzumab-vedotin :** Il cible l'antigène CD79B avec une efficacité prometteuse. En association avec le Rituximab, il a permis d'obtenir un TRG de 54 % avec une durée médiane de réponse de 13,4 mois. Une étude randomisée de phase II a confirmé que son ajout au schéma Rituximab - Bendamustine améliore de manière significative la SG (30).

- **Ioncastuximab-tesirine :** Un ADC ciblant CD19 qui a également montré une efficacité notable. Dans un essai clinique de phase II, il a atteint un TRG de 48,3 % avec un profil de tolérance qui le rend une option thérapeutique intéressante même en monothérapie (30).

### **17.3 TRAITEMENT DE TROISIÈME LIGNE**

#### **17.3.1 Les CAR T-cells**

Les CAR T-cells constituent une thérapie innovante pour les LDGCB R/R. Elles sont indiquées après l'échec de deux lignes de traitement et en particulier chez les patients inéligibles ou réfractaires à une ASCT (277).

03 produits de CAR T-cells ont été évalués dans des essais cliniques de grande envergure :

- **Axicabtagene ciloleucel :** approuvé en 2017 aux USA et en 2018 en Europe. Le TRG était de 72 % dont 51% de RC (Essai ZUMA-1) (277).

- **Tisagenlecleucel :** avec un TRG 50% dont 32% de RC (essai JULIET 2018) (277).

- **Lisocabtagene maraleucel :** dans l'essai TRANSCEND avec 73 % de TRG et 53 % de RC. La progression médiane a eu lieu après 6,8 mois (30).

Les données de vie réelle notamment du registre français DESCAR-T confirment l'efficacité des CAR T-cells avec un TRG de 70,2 % et 38 % de RC à 30 jours. En seconde ligne, trois essais de phase III ont comparé les CAR T-cells à l'ASCT dans le LDGCB R/R précoce. ZUMA-7 (axi-cel) et TRANSFORM (liso-cel) ont montré une supériorité nette des CAR T-cells sur le traitement standard en termes de RC et de SSP contrairement à l'essai BELINDA (tisa-cel) qui n'a pas démontré de bénéfice (30).

### **17.3.2 Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe allogénique a été utilisée chez les patients atteints de LDGCB R/R notamment après échec d'une autogreffe. Les taux de SG à 3 ans varient entre 30 et 50 % selon les registres (30). L'essai DSHNHL 2004-R3 a rapporté une SG de 42 % et une SSP de 39 % avec une mortalité non liée à la rechute atteignant 35 % à un an (278). Une étude rétrospective suggère que les cellules CAR-T offrent une efficacité comparable à celle de la greffe allogénique de tout en étant associées à une toxicité moindre (279).

## **17.4 NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES**

Plusieurs stratégies thérapeutiques prometteuses ont été développées avec des mécanismes d'action et des cibles distincts (Figure 16).

### **17.4.1 Anticorps spécifiques**

Il s'agit d'une approche thérapeutique innovante pour le traitement du LDGCB R/R.

- **Blinatumomab** : Le premier bispecifique développé cible CD19 et CD3. Il a montré un TRG de 43 à 55 % dans le LDGCB R/R mais sa courte demi-vie et sa neurotoxicité ont limité son usage (30).
- **Mosunétuzumab** : Il cible CD20 et CD3 avec un TRG de 37,1 % dont 20 % de RC chez des patients lourdement prétraités y compris post-CAR T (30).
- **Glofitamab** : Bivalent pour CD20, il a obtenu un TRG de 41,1 % et un taux de RC de 28,8 %. Malgré une SSP médiane courte, les rémissions étaient durables dans une majorité de cas (30).
- **Epcoritamab** : Administré par voie S/C, il a montré une activité prometteuse avec un TRG de 68 % et 45 % de RC avec un profil de tolérance favorable (30).

### **17.4.2 Inhibiteurs de checkpoints**

- **Nivolumab** : Un anti-PD-1 qui n'a montré qu'un taux de réponse modeste (10 % post-greffe, 3 % sans greffe). La durée médiane des réponses était de 11 et 8 mois respectivement (281). Les

Une association avec chimiothérapie est en cours d'évaluation dans un essai de phase III (NCT03366272) (281).

- **Magrolimab** : Un anticorps anti-CD47 qui cible une voie de suppression de la phagocytose tumorale par les macrophages. En combinaison avec le rituximab, il a montré un TRG de 40 % dont 33 % de RC dans le LDGCB R/R (282).

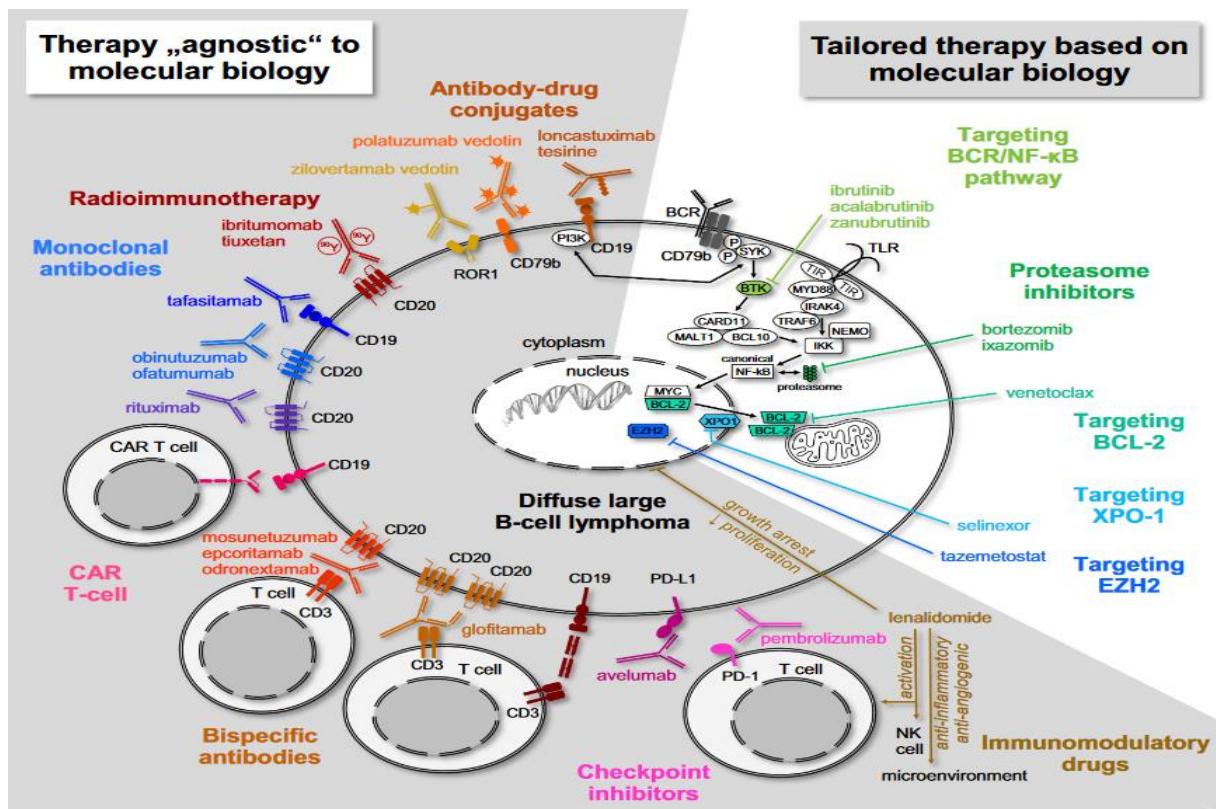


Figure 16 : Les Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le LDGCB (280)

## 17.5 INHIBITEURS CIBLANT SPÉCIFIQUEMENT CERTAINES VOIES DE SIGNALISATION

- **Ibrutinib** : Inhibiteur de BTK qui a montré une efficacité notable dans le sous-type ABC surtout chez les patients avec mutations CD79b et MYD88 (283). Associé au schéma R-ICE, il a atteint un TRG de 90 % avec 100 % de RC (277). En revanche, l'essai PHOENIX n'a pas montré de bénéfice global en ajoutant l'ibrutinib au R-CHOP sauf chez les patients jeunes avec coexpression c-MYC/BCL 2 (256). Son association avec vénétoclax ou buparlisib (23 % de RC chez 13 patients) sont en cours d'évaluation pour contourner la résistance au BTK (277).

- **Vénétoclax** : Inhibiteur ciblant BCL 2 qui a montré une efficacité limitée dans le LDGCB. En monothérapie, le TRG était de 18 % avec une SSP médiane d'un mois (30,277).
- **Copanlisib** : Inhibiteur pan-PI3K ciblant les isoformes  $\alpha$  et  $\delta$ , il a montré un TRG de 19,4 % avec de meilleurs résultats dans les LDGCB de type ABC (31,6 %) (30).
- **Tazémétostat** : Ciblant la protéine EZH2, cet inhibiteur a montré un TRG de 17 % en monothérapie (277).
- **Selinexor** : Inhibiteur de l'exportine 1 (XPO1), il permet une accumulation nucléaire de protéine suppresseur de tumeur. Il a induit un taux de réponse de 28 % (12 % de RC) dans un essai de phase II (30).

## 17.6 AUTRES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

Des stratégies combinant thérapies ciblées ont montré un intérêt dans le LDGCB. Une triple association (Rituximab, Ibrutinib, Lénalidomide) a obtenu un TRG de 44 % (RC : 28 %) (284). Une autre combinaison plus intensive (Vénétoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab et Lénalidomide) a montré une TRG de 56 %, une RC de 37 % et une SSP médiane de 9 mois. À 13 mois de suivi, 69 % des réponses étaient maintenues avec une SG non encore atteinte (285).

# **PARTIE PRATIQUE**

## 18. PATIENTS ET MÉTHODES

### 18.1 TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude prospective analytique multicentrique.

**Lieux de l'étude :** les patients ont été recrutés dans trois centres hospitaliers militaires universitaires en Algérie :

- Le service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).
- Le service d'hématologie de l'Hôpital Central de l'Armée d'Alger (HCA).
- Le service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO).

#### Période de recrutement

La période de recrutement s'est étalée du 1er janvier 2023 au 31 mars 2025.

#### Population étudiée

Au total, 74 patients atteints de (LDGCB de novo ont été inclus dans l'étude.

Tous les patients ont été initialement diagnostiqués en consultation d'hématologie puis orientés vers l'hôpital de jour pour la poursuite de leur prise en charge et l'administration du traitement spécifique. Une hospitalisation complète a été réalisée lorsque nécessaire notamment pour finaliser les bilans d'extension, débuter le traitement ou gérer certaines complications aiguës.

Le traitement de première ligne a systématiquement consisté en une immunochimiothérapie de type R-CHOP 21 (conformément aux standards internationaux).

Une fiche technique individuelle détaillée a été remplie pour chaque patient (Annexe E).

Le flow chart du design de l'étude est représenté dans la figure 17.

### 18.2 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

#### 18.2.1 Critères d'inclusion

Les patients devaient remplir l'ensemble des critères suivants pour être inclus dans l'étude :

- Âge supérieur ou égal à 16 ans.
- Diagnostic histologique confirmé de LDGCB de novo avec une évaluation immunohistochimique minimale comprenant CD20 et CD3.
- Stade clinique compris entre I et IV selon la classification Ann Arbor.
- Disponibilité des bilans biologiques pré-thérapeutiques complets incluant : Numération formule sanguine complète (NFS) avec équilibre leucocytaire, créatininémie, transaminases (ASAT, ALAT), albuminémie, protidémie totale, lactate déshydrogénase (LDH).

- Traitement de première intention selon : Protocole R-CHOP 21 ou R-mini-CHOP en cas de patients âgés ou jugés "unfit" qui présentent une fragilité justifiant une adaptation du protocole. Afin de garantir la fiabilité des résultats, les patients inclus ont fait l'objet d'une surveillance clinique, biologique et radiologique rigoureuse selon un protocole standardisé pour tous les centres de recrutements.

L'intégrité des données a été régulièrement vérifiée pour limiter les biais d'interprétation liés aux pertes de suivi ou aux données manquantes.

### **18.2.2 Critères de non-inclusion**

Les patients présentant l'une des conditions suivantes ont été exclus avant toute inclusion ( $n = 72$ ) :

- Antécédents de maladies inflammatoires ou auto-immunes.
- Antécédents de pathologies thrombotiques artérielles et veineuses.
- Infection virale antérieure (même guérie) notamment hépatite B chronique.
- Antécédents de néoplasie solide ou hématologique.
- Antécédents d'un lymphome traité ou non.
- Traitement antérieur pour un LDGCB.
- Absence de diagnostic histologique confirmé de LDGCB.
- Diagnostic de sous-types spécifiques de LDGCB : primitif du système nerveux central (SNC), LDGCB primitif médiastinal (PMBL), associé à une infection par le VIH ou par le virus Epstein-Barr (EBV), riche en lymphocytes T, anaplasique, en conversion leucémique et secondaire à une transformation d'un lymphome indolent.
- Traitement initial différent du protocole R-CHOP 21 (par exemple : R-ACVBP).
- Présence d'une sérologie VIH positive, d'une hépatite B chronique active ou hépatite C.
- Syndrome infectieux ou interventions chirurgicales dans les trois mois précédent le diagnostic.
- Bilans biologiques pré-thérapeutiques incomplets.
- Insuffisance rénale sévère non attribuable au lymphome.
- Insuffisance hépatique sévère non imputable au lymphome.
- Contre-indication formelle à l'utilisation de doxorubicine (cardiaque) ou de vincristine (neurologique).
- Décès survenu avant l'initiation du traitement par R-CHOP.

- Antécédents de chimiothérapie, de radiothérapie ou d'immunosuppression avant le diagnostic de LDGCB.

- Transfusion sanguine reçue dans les trois mois précédent l'inclusion.

### **18.2.3 Critères d'exclusion après inclusion**

Après inclusion, certains patients ont été exclus ( $n = 6$ ) en raison des motifs suivants :

- Données cliniques, biologiques ou radiologiques manquantes empêchant l'évaluation thérapeutique.

- Perte de suivi prématurée ou avant l'évaluation intermédiaire (habituellement réalisée après 3 à 4 cycles de traitement).

## **18.3 CRITÈRES DE JUGEMENT**

### **18.3.1 Critère de jugement majeur**

- Les survies : La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

### **18.3.2 Critères de jugement secondaire**

**18.3.2.1.** Rechercher une relation statistique entre la réponse aux traitements et les paramètres suivants :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor et l'IPI.

- Les ratios hématimétriques au diagnostic avant le traitement : NLR, PLR, LMR.

**18.3.2.2.** Rechercher une relation statistique entre la SSP et la SG et les paramètres suivants :

-Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor et l'IPI.

-Les ratios hématimétriques au diagnostic avant le traitement : NLR, PLR, LMR.

**18.3.2.3.** Etudier la sensibilité et la spécificité des ratios hématimétriques seules.

**18.3.2.4.** Etudier la sensibilité et la spécificité des ratios hématimétriques couplés à l'IPI.

## **18.4 MÉTHODES**

Dans le cadre de cette étude, une recherche bibliographique approfondie a été menée afin de contextualiser les objectifs scientifiques et de soutenir l'interprétation des résultats. Les bases de données médicales consultées comprenaient ClinicalKey, PubMed, Google Scholar et Medline qui offrent un accès étendu à une large sélection d'articles pertinents et récents en anglais et en français. Cette recherche a porté sur les principaux mots-clés en lien avec le LDGCB, les scores pronostiques (IPI, NCCN-IPI) ainsi que les ratios hématimétriques. Les références sélectionnées ont été organisées et gérées à l'aide du logiciel Zotero avec une citation rigoureuse

selon les normes de Vancouver. Cette démarche a permis d'asseoir la validité scientifique du protocole et de soutenir la discussion autour des résultats obtenus.

#### **18.4.1 Les modalités de recueil**

Depuis le lancement de l'étude, le recrutement des patients s'est appuyé sur une organisation multicentrique rigoureuse impliquant trois structures hospitalières spécialisées. À l'HMRUC, les inclusions ont été menées de manière continue accompagnées d'un suivi étroit à chaque étape du protocole thérapeutique. Des déplacements programmés de façon mensuelle ont été effectués vers l'HCA et l'HMRUO afin d'assurer à la fois l'inclusion de nouveaux patients, le suivi en hôpital de jour (HDJ) des malades en cours de traitement et l'évaluation post-thérapeutique en consultation spécialisée.

Dans chacun des centres partenaires, un médecin référent en lymphome assurait le suivi longitudinal des patients à l'aide de dossiers médicaux structurés et élaborés selon une trame uniforme. Cette standardisation visait à garantir l'harmonisation des données cliniques et leur comparabilité inter-centres. Les médecins référents ont été préalablement informés de manière détaillée sur les objectifs de l'étude ainsi que sur la fiche technique de recueil des données afin d'assurer une collecte rigoureuse et homogène des informations.

Dans une visée analytique approfondie, l'étude a été conçue pour recueillir avec précision l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus. Ce recueil s'est appuyé sur une exploitation systématique et standardisée des dossiers médicaux complétée par les fiches de consultation spécialisées afin d'assurer l'exhaustivité, la fiabilité et la cohérence des informations collectées. Pour soutenir cette démarche, une fiche technique dédiée, rigoureusement structurée et validée en amont (Annexe E) a été élaborée pour uniformiser la collecte des données entre les différents centres. Cette méthodologie a permis d'établir une base de données robuste, apte à alimenter les analyses statistiques et à répondre aux objectifs scientifiques de l'étude avec une exigence de qualité optimale.

La fiche technique comportait plusieurs sections permettant de recueillir de manière systématique : L'identification du patient (nom, prénom, âge au diagnostic, sexe...), les antécédents personnels et familiaux, les données cliniques à l'admission, le diagnostic anatomopathologique, incluant les résultats immunohistochimiques, les résultats des examens biologiques et radiologiques effectués au moment du diagnostic, la stadification clinique selon la classification

d'Ann Arbor, les scores pronostiques établis (IPI, IPIaa, R-IPI, NCCN-IPI, CNS-IPI) et les ratios hématimétriques (NLR, PLR, LMR), les modalités thérapeutiques initiées, les réponses au traitement observées et la tolérance thérapeutique, les profils évolutifs des patients et suivi post-traitement.

#### **18.4.2 Données recueillies**

L'exploitation systématique de la fiche technique a permis de recueillir pour chaque patient l'ensemble des données nécessaires tant au moment du diagnostic qu'au cours de l'évolution clinique.

Pour chaque cas, les éléments suivants ont été systématiquement documentés : les caractéristiques initiales de la maladie, les modalités thérapeutiques mises en œuvre, les réponses thérapeutiques obtenues, la survenue d'éventuelles rechutes, les complications et événements indésirables en lien avec le traitement.

#### **18.4.3 Étapes diagnostiques**

##### **18.4.3.1 Examen clinique initial**

Un interrogatoire systématique est réalisé chez chaque patient afin de collecter les principales informations cliniques et anamnestiques :

- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les circonstances de découverte du lymphome en précisant notamment la nature de la manifestation initiale (adénopathie isolée ou multiple, atteinte extra-ganglionnaire éventuelle, présentation localisée ou disséminée) ainsi que la présence de signes de compression liés au développement tumoral ou d'autres complications.
- La date d'apparition du premier symptôme.
- L'évolution dans le temps de la taille des adénopathies.
- La présence éventuelle de symptômes généraux ("symptômes B") : fièvre inexplicable persistante pendant plus d'une semaine, perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel en moins de six mois, sueurs nocturnes abondantes nécessitant un changement de linge.

Un examen clinique exhaustif est réalisé portant une attention particulière aux adénopathies. Leur siège est précisé en fonction des différentes aires ganglionnaires ainsi que leur consistance, leur mobilité par rapport aux plans superficiels et profonds, leur sensibilité à la palpation et la présence éventuelle de signes inflammatoires.

La répartition des adénopathies (unilatérale ou bilatérale) est systématiquement notée ainsi que la recherche de signes de compression locale (tels que dysphagie, dyspnée ou syndrome cave supérieur).

Chaque adénopathie est mesurée avec précision et son diamètre maximal est consigné en centimètres. Lorsqu'une adénopathie isolée est constatée, une recherche active est systématiquement entreprise afin d'identifier une cause infectieuse locorégionale (telle qu'une angine, une infection cutanée) ou systémique (comme une tuberculose ou une infection généralisée). La démarche vise également à dépister toute pathologie tumorale locorégionale pouvant expliquer l'adénopathie.

#### **18.4.3.2 Bilan initial d'orientation**

Un premier panel d'examens complémentaires est prescrit pour guider le diagnostic :

- Hémogramme complet avec équilibre leucocytaire.
- Bilan inflammatoire : Vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP) et dosage du fibrinogène.
- Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine pour éliminer une tuberculose ganglionnaire.
- Radiographie thoracique pour dépister un élargissement médiastinal ou des pleuro-pneumopathies associées.
- Cytoponction ganglionnaire : Elle est réalisée à l'aiguille fine sur un ganglion accessible. Le suc ganglionnaire est étalé sur lame, séché à l'air libre puis coloré selon la technique de May-Grünwald-Giemsa (MGG).

La lecture rapide par un hématologue permet d'orienter le diagnostic entre une prolifération lymphoïde maligne suspecte de lymphome et une adénite réactionnelle banale.

La cytoponction offre une orientation mais ne saurait remplacer une étude histologique qui est indispensable pour établir la certitude diagnostique.

#### **18.4.3.3 Confirmation diagnostique par examen histologique**

Une biopsie ganglionnaire est impérative devant toute adénopathie persistante dépassant 1 cm de diamètre depuis plus d'un mois et en absence de toutes étiologies infectieuses ou inflammatoires évidentes. Deux modalités de prélèvement sont utilisées : l'exérèse chirurgicale complète qui est réalisée sous anesthésie locale ou générale selon la localisation et la biopsie percutanée radioguidée (échographie ou scanner) qui est réservée aux lésions profondes (médiastin, abdomen) ou en cas de contre-indication à l'anesthésie générale.

L'étude anatomo-pathologique des LDGCB dans notre série a reposé sur plusieurs volets complémentaires visant à établir un diagnostic précis et fiable.

Après réception, le fragment de biopsie a été fixé dans du formol dilué à 10% puis inclus en paraffine afin de confectionner des blocs adaptés à l'analyse histologique. À partir de ces blocs, des coupes fines ont été réalisées et colorées par la méthode standard à l'hématoxylène-éosine (HE). L'examen morphologique a porté sur l'évaluation de l'architecture ganglionnaire permettant d'apprécier la perte éventuelle du réseau nodal normal. Par ailleurs, l'analyse cellulaire a permis de décrire les caractéristiques morphologiques des cellules tumorales. Cette étape initiale est essentielle pour confirmer la nature maligne du processus lymphoïde et orienter les investigations immuno-histochimiques complémentaires.

L'analyse immuno-histochimique a été systématiquement réalisée en utilisant au minimum deux marqueurs de base et un marqueur de prolifération :

CD20 : marqueur spécifique des lymphocytes B, CD3 : marqueur des lymphocytes T.

Ki-67 : marqueur de prolifération permettant d'évaluer l'index mitotique tumoral.

En fonction des disponibilités techniques et de la quantité de tissu résiduel, un panel élargi d'anticorps a été réalisé comprenant : CD10, Bcl2, Bcl6, MUM1. Ce dernier panel visait à classer les LDGCB selon leur profil moléculaire en suivant l'algorithme de Hans. Cette classification moléculaire est importante car elle est associée à des implications pronostiques et thérapeutiques. Elle distingue deux sous-types moléculaires : "Centre Germinatif" (GCB) et "Non-Centre Germinatif" (non-GCB). Dans certains cas, la réalisation complète de ce panel a été limitée par l'épuisement du prélèvement tumoral en particulier lors de microbiopsies de petite taille ou la non-disponibilité de certains anticorps notamment MUM1, BCL6.

En fonction du contexte clinique, morphologique ou pour des besoins diagnostiques particuliers, d'autres marqueurs immunohistochimiques ont également été utilisés notamment : CD5, Cycline D1, Tdt, CD30, CD15, CD117, CD45, CD23, BCL2, Cytokeratine AE1/AE3, Desmine et PS100.

Les analyses moléculaires et cytogénétiques n'ont pas été réalisées en raison de limitations techniques et logistiques locales.

#### **18.4.4 Évaluation initiale**

Après la confirmation histopathologique du diagnostic de LDGCB, un bilan d'extension complet est systématiquement entrepris. Il vise à évaluer l'étendue de la maladie, son impact clinique et

biologique ainsi que les facteurs pronostiques individuels qui guideront la stratégie thérapeutique.

#### **18.4.4.1 Examen clinique**

Un examen physique détaillé est systématiquement réalisé portant une attention particulière aux éléments suivants :

- Évaluation de l'état général en utilisant l'échelle de performance ECOG.
- Recherche des signes généraux.
- Recherche des signes fonctionnels suggérant une atteinte extraganglionnaire ou un syndrome compressif : troubles respiratoires (dyspnée, toux chronique), manifestations digestives (douleurs abdominales, modifications du transit intestinal), symptômes neurologiques (céphalées, troubles moteurs ou sensitifs), douleurs osseuses.
- Palpation systématique des aires ganglionnaires périphériques : Prétragiques, sous-mentonnières, sous-maxillaires, cervicales (notamment les chaînes jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires et sous-claviculaires), axillaires, épitrochléennes, inguinales, poplitées avec analyse des caractéristiques suivantes : taille (mesurée précisément en centimètres), consistance (ferme, pierreuse, élastique), mobilité par rapport aux plans profonds, sensibilité ou douleur à la palpation, présence de signes inflammatoires locaux, répartition unilatérale ou bilatérale et le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.
- Recherche de signes de compression locale en rapport avec le syndrome tumoral périphérique ou profond.
- Recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie par une palpation abdominale systématique. En cas de détection, le débord hépatique et/ou splénique sous-costal est mesuré avec précision en centimètres.
- Examen ORL pour détecter des masses dans la cavité buccale, la gorge et les amygdales.
- Examen cutané pour repérer des lésions suspectes telles que des nodules ou des éruptions.
- Examen neurologique adapté aux symptômes du patient afin de détecter des signes d'atteinte du SNC ou périphérique.

#### **18.4.4.2 Bilan d'extension**

##### **- Examens radiologiques**

- Radiographie du thorax : Elle permet d'évaluer l'Indice de Masse Tumorale (IMT) et de rechercher toute pleuro-pneumopathie infectieuse ou liée au lymphome.

- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (TDM CTAP) avec injection : Il permet de localiser et de mesurer les lésions tumorales ganglionnaires et extra-ganglionnaires tout en détectant les adénopathies profondes, les organomégalies et les lésions viscérales.
- TEP-Scanner au 18-FDG : Il permet une évaluation métabolique précise et guide la stadification de la maladie. Cet examen est réalisé chez certains patients en raison de son coût élevé et dans des cas d'urgence thérapeutique où la prise en charge ne peut attendre sa réalisation.
- IRM cérébrale : Elle a été réalisée chez certains cas notamment quand il y a une suspicion d'atteinte du SNC.

#### **- Examens endoscopiques**

Une nasofibroscopie a été réalisée systématiquement en présence d'adénopathies cervicales ou de signes d'appel ORL.

L'endoscopie digestive haute ou basse a été réalisée dans plusieurs situations : pour compléter le bilan d'extension en cas de lymphome digestif, en présence de symptômes digestifs évocateurs, devant un épaississement pariétal détecté au scanner afin de confirmer une atteinte lymphomateuse ou encore comme complément d'exploration dans les cas d'adénopathies cervicales notamment en cas de suspicion d'atteinte de la sphère ORL.

- **Biopsie ostéo-médullaire** (BOM) a été réalisée avec étude histologique afin de rechercher une atteinte médullaire lymphomateuse.
- **Ponction lombaire** avec examen cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) a été réalisée chez les patients classés à haut risque d'atteinte neuro-méningée selon l'IPI et le CNS-IPI.
- **Autres biopsies de sites extra-ganglionnaires** ont été réalisées à titre complémentaire dans le cadre du bilan d'extension.

#### **- Examens biologiques**

- Numération formule sanguine complète (NFS) : systématiquement réalisée dans les deux semaines précédant le début de la première cure. En cas de chirurgie lourde telle qu'une laparotomie, la NFS du bilan préopératoire effectuée juste avant l'intervention a été retenue.

L'hémogramme comprenait l'évaluation de l'équilibre leucocytaire (neutrophiles, lymphocytes, monocytes) ainsi que des plaquettes qui sont des éléments indispensables au calcul des ratios hématimétriques suivants :

- **NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)** : rapport entre le nombre absolu de neutrophiles et celui des lymphocytes.

- **PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio)** : rapport entre le nombre absolu de plaquettes et celui des lymphocytes.
- **LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio)** : rapport entre le nombre absolu de lymphocytes et celui des monocytes.
- Bilan inflammatoire : vitesse de sédimentation, fibrinogène, CRP.
- Bilans hépatique et rénal complets.
- Dosage de l'albumine sérique et des protéines totales et une électrophorèse des protéines plasmatiques.
- Bilan d'hémostase : temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène (Fg).
- Groupage sanguin ABO et Rhésus et phénotype, test de Coombs direct.
- Dosage de la lactate déshydrogénase (LDH).

#### **18.4.5 Staging**

À l'issue du bilan d'extension, chaque patient a été stadifié selon la classification d'Ann Arbor en fonction de l'étendue ganglionnaire et/ou extraganglionnaire de la maladie.

La présence de symptômes généraux (symptômes B) a également été prise en compte.

La forme bulky a été définie par l'existence d'une masse tumorale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire avec un diamètre maximal supérieur ou égal à 7,5 cm.

#### **18.4.6 Stratification pronostique**

Les patients inclus dans l'étude ont été répartis en fonction de plusieurs scores pronostiques reconnus permettant d'estimer le risque évolutif de la maladie :

##### **18.4.6.1 IPI (International Prognostic Index)**

Il repose sur cinq paramètres cliniques dont l'âge, le stade d'Ann Arbor, le taux de LDH, l'ECOG et le nombre de localisations extra-ganglionnaires. Ce score classe les patients en quatre catégories de risque : faible (0-1), intermédiaire-faible (2), intermédiaire-élevé (3), élevé (4-5).

##### **18.4.6.2 R-IPI (IPI révisé)**

Ce score reprend les mêmes paramètres que l'IPI mais propose une stratification simplifiée en trois groupes pronostiques : très bon (0), bon (1-2) et mauvais (3-4-5).

#### **18.4.6.3 IPI aa (IPI ajusté à l'âge)**

Ce score est destiné aux patients de moins de 60 ans, il repose sur trois critères : le stade, le taux de LDH et l'ECOG. Il classe les patients en quatre catégories de risque : faible (0), intermédiaire-faible (1), intermédiaire-élevé (2), élevé (3).

#### **18.4.6.4 NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network IPI)**

Cette version améliorée affine l'évaluation du risque en tenant compte de tranches d'âge plus détaillées, du niveau exact de la LDH et de l'atteinte de certains sites extraganglionnaires spécifiques (foie, moelle, tractus digestif, poumons). Elle distingue quatre groupes de risque : faible (0-1), intermédiaire-faible (2-3), intermédiaire-élevé (4-5), élevé (6-7-8).

#### **18.4.6.5 CNS-IPI (Central Nervous System IPI)**

Ce score évalue spécifiquement le risque de récidive au niveau du SNC. Il inclut les variables classiques de l'IPI ainsi que la localisation rénale, surrénalienne ou testiculaire de la maladie qui sont identifiées comme facteurs de risque de dissémination neuro-méningée.

#### **18.4.7 Bilan pré-thérapeutique**

- Groupage sanguin phénotypé.
- Sérologies virales : VIH, Hépatites B et C.
- Bilan biochimique complet : Glycémie, bilan rénal (évaluation de la fonction rénale avec les dosages de l'urée et de la créatinine), bilan hépatique (évaluation de la fonction hépatique par les transaminases, le taux de bilirubine), bilan protidique (dosage du taux de protides totaux et de l'albumine), calcémie et acide urique.
- Dosage de B-HCG chez les femmes en âge de procréer pour exclure une grossesse.
- Évaluation cardiaque (ECG, échocardiographie) en raison de la cardiotoxicité des anthracyclines.

#### **18.4.8 Traitement**

Les dossiers des patients comprenant l'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques sont présentés en RCP d'hématologie afin de déterminer le stade clinique, évaluer le score IPI et définir la stratégie thérapeutique.

Le traitement est administré en milieu hospitalier sous la supervision d'un hématologue et repose sur l'immuno-chimiothérapie type R-CHOP 21.

Ce protocole se déroule en plusieurs cycles de 21 jours. Le nombre de cures administrées variait entre 4 et 8 cycles en fonction du stade de la maladie, du groupe pronostique ainsi que de la réponse individuelle au traitement évaluée au cours du suivi.

#### **18.4.8.1 Anticorps monoclonal anti CD20 (Rituximab)**

Le Rituximab est administré le premier jour du protocole à une dose de  $375 \text{ mg/m}^2$  en perfusion intraveineuse. Cette perfusion est précédée d'une prémédication de trois jours comprenant un antipyrétique (paracétamol), un antihistaminique et une corticothérapie préalable pour limiter les réactions allergiques. Une vigilance particulière est privilégiée lors de la perfusion de Rituximab en particulier lors de la première administration en raison du risque de réactions d'hypersensibilité notamment chez les patients naïfs. Un plateau d'urgence (antihistaminique, hémi-succinate d'hydrocortisone, adrénaline) est également systématiquement préparé afin de pouvoir répondre rapidement à toute réaction allergique.

#### **18.4.8.2 Chimiothérapie CHOP**

Le protocole CHOP comprend plusieurs agents :

- Cyclophosphamide :  $750 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse le premier jour.
- Doxorubicine :  $50 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse le premier jour.
- Vincristine :  $1,4 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse le premier jour.
- Prednisone :  $40 \text{ mg/m}^2$  par voie orale pendant 5 jours (du jour 1 au jour 5).

Le R-mini-CHOP (version allégée du protocole R-CHOP) est principalement utilisé pour les patients âgés ou ceux présentant des comorbidités. Son objectif est de réduire la toxicité tout en maintenant une efficacité optimale. Ce protocole implique une réduction des doses de cyclophosphamide à  $500 \text{ mg/m}^2$  et de doxorubicine à  $25 \text{ mg/m}^2$  avec des contrôles réguliers par ECG et échographie cardiaque avant chaque cure.

Le traitement antiémétique à base d'ondansétron est systématiquement administré en IV à la dose de 8 mg (environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie). Il permet de prévenir efficacement les nausées et vomissements induits par le traitement afin d'améliorer le confort du patient pendant la chimiothérapie.

#### **18.4.9 Surveillance et suivi de la toxicité du traitement**

Un suivi clinique strict est mis en place pendant toute la durée du traitement en particulier après la première perfusion de Rituximab. Il inclut une surveillance des réactions indésirables immédiates et une gestion des effets secondaires potentiels.

Chez les patients à risque de syndrome de lyse tumorale (SLT), une prophylaxie est systématiquement mise en place avant l'initiation de la chimiothérapie ou en parallèle à l'administration d'un protocole COP décompressif dans les formes avec masse tumorale compressive. Cette stratégie peut nécessiter une hospitalisation complète pour assurer une surveillance clinique et biologique étroite ou être réalisée en hôpital de jour si l'état du patient le permet.

Elle repose sur une hyperhydratation parentérale intensive généralement maintenue sur trois jours associée à un traitement hypouricémiant par allopurinol. Un bilan biologique ciblé est effectué quotidiennement durant cette période incluant le dosage du potassium, calcium, phosphore, acide urique, créatinine, urée et LDH afin de détecter précocement toute anomalie métabolique et ajuster la prise en charge.

En l'absence d'urgence, le suivi s'oriente vers la gestion des effets indésirables de la chimiothérapie notamment les troubles digestifs (nausées, vomissements) et la toxicité hématologique. Un hémogramme est réalisé de manière quasi systématique entre le 7<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour suivant chaque cure puis la surveillance est adaptée en fonction du profil du patient et de l'évolution des cytopénies selon le grade des toxicités (Annexe F).

Une prophylaxie primaire par G-CSF a été instaurée dans la majorité des cas. Cette stratégie vise à prévenir la neutropénie fébrile. Elle contribue ainsi à renforcer la sécurité du traitement en réduisant le risque d'infections graves en particulier chez les patients âgés ou fragiles.

#### **18.4.10 Évaluation de la réponse au traitement**

L'évaluation de la réponse au protocole R-CHOP a été réalisée chez tous les patients ayant reçu au minimum trois cycles. Deux temps d'évaluation ont été retenus : une évaluation intermédiaire après 3 à 4 cycles de traitement et une évaluation finale à l'issue des 6 ou 8 cycles. L'appréciation de la réponse repose sur une approche multimodale combinant l'examen clinique, les données biologiques, l'imagerie (tomodensitométrie ou TEP-TDM selon les disponibilités) et si nécessaire une biopsie ostéo-médullaire.

##### **18.4.10.1 Évaluation par tomodensitométrie (TDM)**

Chez les patients évalués par TDM, les réponses ont été classées selon les critères internationaux établis en 1999 par l'International Working Group (IWG). Ces critères reposent principalement sur la mesure des lésions ganglionnaires et extraganglionnaires ainsi que sur leur évolution :

- Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les masses tumorales et des anomalies initiales sans apparition de nouvelles lésions.

- Réponse complète incertaine (RCu) : Disparition clinique complète avec persistance de quelques anomalies résiduelles radiologiques avec régression de plus de 75 %.
- Réponse partielle (RP) : Réduction d'au moins 50 % de la somme des diamètres des lésions mesurables sans progression ni nouvelles lésions.
- Maladie stable (MS) : Diminution des lésions inférieure à 50 % ou absence de modification significative sans signe de progression.
- Progression (PD) : Apparition de nouvelles lésions ou augmentation de plus de 25 % de la taille des lésions existantes.

La réponse globale (RG) regroupe les réponses complète, complète incertaine et partielle.

#### **18.4.10.2 Évaluation par TEP-TDM**

Pour les patients ayant eu accès à une évaluation par TEP-TDM, l'interprétation a reposé sur les critères de Lugano 2014 (Score de Deauville : SD) :

- Réponse métabolique complète (RMC) : SD 1, 2 ou 3.
- Réponse métabolique partielle (RMP) : SD 4 ou 5 avec diminution significative de l'intensité de fixation par rapport à l'état initial.
- Absence de réponse métabolique (NMR) : SD 4 ou 5 sans modification notable de la fixation.
- Progression métabolique (PMD) : SD4 ou 5 avec augmentation de l'intensité de fixation et/ou apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.

Cependant, dans le contexte de notre étude, la quantification des indices métaboliques avancés ( $\Delta$ SUVmax, TLG, MTV) n'a pas pu être réalisée en raison de l'absence de plateformes TEP spécialisées équipées en Algérie.

#### **18.4.11 Surveillance post-thérapeutique**

La surveillance post-thérapeutique est essentielle pour évaluer le risque de rechute et identifier les effets secondaires liés au traitement. Elle repose sur un suivi structuré et régulier qui varie en fonction du temps écoulé depuis la fin du traitement.

- **Examen clinique et tests biologiques :** Au cours des deux premières années suivant le traitement, les patients sont suivis de manière rapprochée notamment tous les trois mois pendant la première année. Les examens incluent un examen clinique détaillé, un hémogramme et la LDH. À partir de la troisième année, la fréquence des consultations diminue. Les examens cliniques et biologiques sont effectués tous les 6 à 12 mois pendant les trois années suivantes puis une fois par an.

**- Imagerie :** Les techniques d'imagerie sont cruciales pour évaluer l'état du patient après le traitement. La TDM-CTAP est réalisée à des moments stratégiques : à 6 mois, 12 mois et 24 mois après la fin du traitement. En présence de signes cliniques ou radiologiques suggérant une rechute, des investigations supplémentaires peuvent être réalisées sans délai.

Le TEP-SCAN est un examen de référence pour l'évaluation des LDGCB. Toutefois, son utilisation en post-thérapeutique n'est pas systématique et il n'est réalisé qu'en présence d'une suspicion clinique ou radiologique de rechute.

**- Définitions des rechutes :** Une rechute est dite précoce lorsqu'elle survient dans les 12 mois suivant la fin du traitement initial et tardive lorsqu'elle se manifeste au-delà de cette période.

## 18.5 ÉTUDE DES SURVIES

**- Calcul du temps de participation :** Le temps de participation est calculé pour chaque patient selon les scénarios suivants :

Décès avant ou le jour même de la date de point : Si le décès survient avant ou le jour même de la date de point (fixée au 31 mars 2025), le temps de participation est calculé comme la différence entre la date de décès et la date de diagnostic. Ce scénario permet d'évaluer la SG en tenant compte des décès attribués au lymphome.

Survie à la date de point : Si le patient est vivant à la date de point (31 mars 2025), le temps de participation est calculé comme la différence entre la date de point et la date de diagnostic. Cela concerne les patients qui n'ont pas présenté de récidive ou de complications majeures au moment de l'évaluation.

Patient perdu de vue : Dans le cas où un patient est perdu de vue c'est-à-dire où les données de suivi ne sont plus disponibles au-delà d'un certain délai, le temps de participation est calculé comme la différence entre la dernière date de contact et la date de diagnostic. Cette méthode permet de minimiser l'impact des patients non suivis sur les résultats de l'analyse de survie.

**- Définition des survies :** Deux types de survie sont étudiés dans le cadre de cette analyse :

**SG :** Elle correspond au temps écoulé entre le diagnostic et le décès du patient (toutes causes confondues).

**SSP :** Elle mesure le temps écoulé entre le diagnostic et l'apparition d'un événement négatif (échec du traitement, progression de la maladie, rechute ou décès lié à la maladie).

**Date de point de l'étude :** La date de point de cette étude est fixée au 31 mars 2025, ce qui représente la date limite de collecte des données pour l'analyse de survie. Après cette date, aucune donnée supplémentaire ne sera incluse dans les calculs de survie.

## 18.6 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES

L'ensemble des données a été saisi de manière standardisée dans un fichier Excel assurant ainsi la cohérence, la traçabilité et la qualité des informations collectées. Ce fichier a ensuite servi de base pour l'analyse statistique réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 26). Celle-ci a été conduite selon une méthodologie rigoureuse afin de garantir la fiabilité et la validité des résultats.

- **Analyse des caractéristiques descriptives :** Avant d'effectuer les tests statistiques, une analyse descriptive des données a été réalisée pour obtenir un aperçu général des caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude. Les variables continues ont été exprimées en moyennes et écarts-types si la distribution était normale ou en médianes et interquartiles pour les données non paramétriques. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et en effectifs.

- **Comparaison des groupes :** Les comparaisons de proportions entre les différents groupes pronostiques ont été réalisées à l'aide du test du Khi<sup>2</sup>. Ce test permet d'évaluer la significativité statistique des différences observées dans la répartition des caractéristiques entre les groupes. Son utilisation repose sur le respect des conditions de validité.

- **Détermination des seuils optimaux des ratios (NLR, PLR et LMR) :** Ils ont été déterminés à l'aide de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Cette méthode permet d'identifier un seuil optimal qui maximise simultanément la sensibilité et la spécificité tout en fournissant l'AUC (Area Under the Curve) qui est un indicateur de la performance diagnostique du test. Les analyses ROC ont été réalisées pour chacun des trois ratios afin de déterminer les seuils les plus discriminants dans la prédiction d'événements cliniques majeurs tels que la SG et la SSP. Ces seuils ont permis de stratifier les patients en groupes pronostiques distincts.

- **Estimation de la survie : méthode de Kaplan-Meier :** Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier qui permet d'estimer la probabilité de survie au cours du temps tout en tenant compte des données censurées. Cette approche statistique est particuliè-

ment adaptée aux études longitudinales et permet de comparer les courbes de survie entre différents groupes de patients en fonction de facteurs pronostiques tels que les niveaux des ratios hématimétriques, l'IPI ainsi que d'autres facteurs cliniques et biologiques.

- **Comparaison des courbes de survie : test de LogRank :** La comparaison des courbes de survie entre les différents groupes pronostiques a été réalisée à l'aide du test de Log-Rank. Ce test permet d'évaluer l'existence de différences statistiquement significatives en termes de SG et de SSP.

- **Analyse multivariée : modèle de régression de Cox :** Pour identifier les facteurs pronostiques indépendants influençant la survie, une analyse multivariée a été menée à l'aide du modèle de régression de Cox. Les coefficients de régression obtenus permettent de calculer le Hazard Ratio (HR) qui représente le risque relatif associé à chaque facteur.

- **Signification statistique : valeur p :** Les différences entre les groupes ont été considérées comme statistiquement significatives si la valeur p était inférieure à 0,05. Cependant, en raison de la taille de l'échantillon et du caractère exploratoire de certaines analyses, un seuil de  $p < 0,10$  a été retenu pour certaines analyses afin d'identifier des tendances potentiellement significatives surtout lorsque les résultats concordaient avec des données biologiques ou la littérature. Cette approche vise à ne pas exclure prématurément des associations intéressantes à confirmer dans des études plus larges.

## 18.7 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET DÉCLARATION DE NON-CONFLIT D'INTÉRÊTS

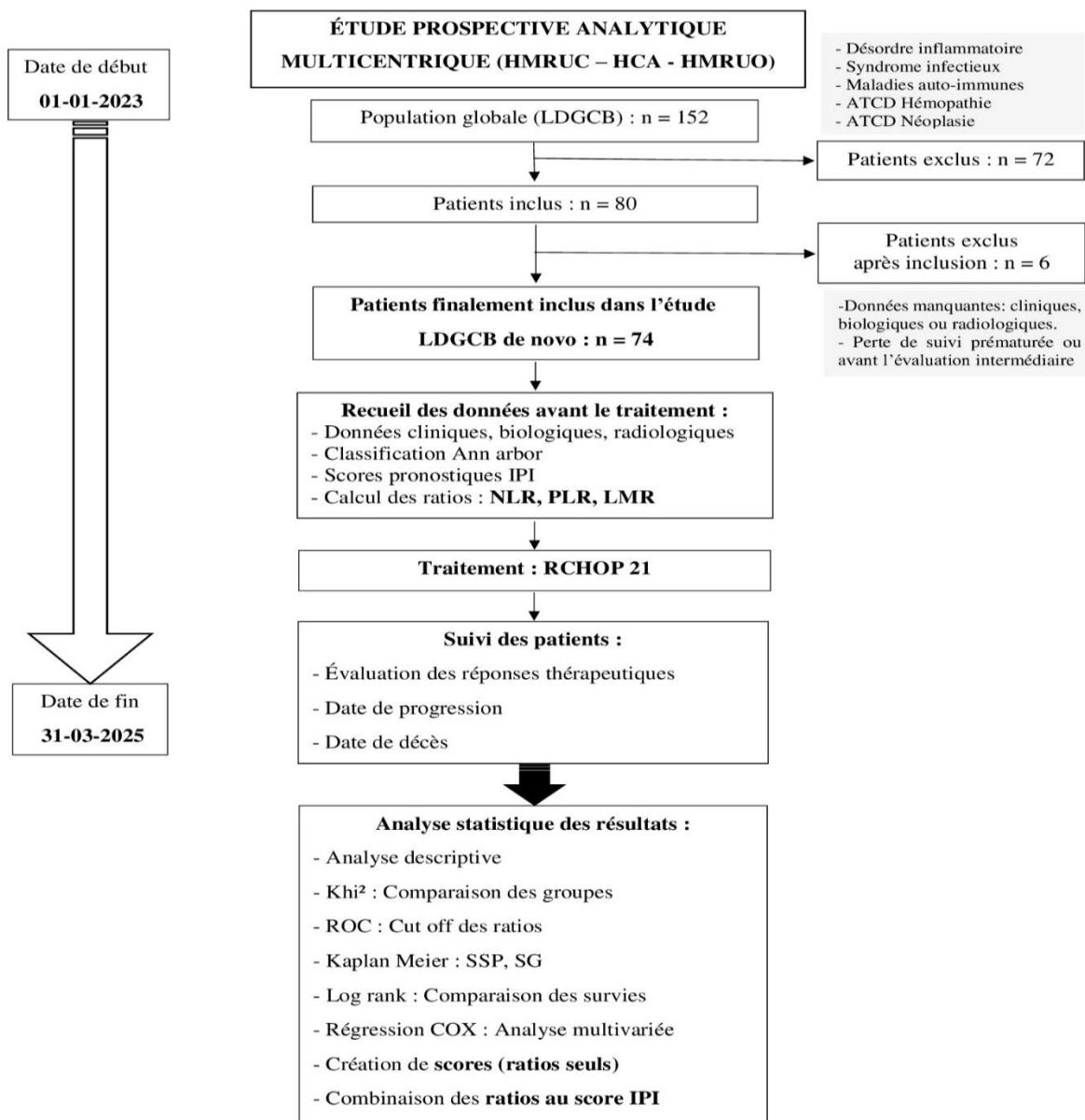
Notre étude prospective multicentrique a été conduite dans le respect des principes éthiques et déontologiques en vigueur. Les données personnelles des patients ont été collectées de manière confidentielle et leur anonymat a été scrupuleusement préservé. Aucune information nominative n'a été communiquée à des tiers et l'ensemble des données a été utilisé exclusivement à des fins de recherche.

L'accord préalable des chefs de service ainsi que des responsables des établissements hospitaliers impliqués a été obtenu avant le début de l'étude.

De plus, un consentement éclairé écrit a été recueilli auprès de chaque patient après explication des objectifs de l'étude, de la nature des données collectées et des garanties de confidentialité (Annexe G).

Le recueil des données s'est effectué dans le cadre des activités cliniques habituelles avec l'assurance d'un usage rigoureux et éthique des informations recueillies.

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré en lien avec ce travail. Aucun financement extérieur ni influence institutionnelle ou commerciale n'a affecté la conception, la réalisation ou l'analyse de cette recherche.



**Figure 17 :** Flow chart du design de l'étude

## 19. RÉSULTATS

### 19.1 DONNÉES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

#### 19.1.1 Données épidémiologiques

Entre le 1er janvier 2023 et le 31 mars 2025, 74 patients atteints de LDGCB ont été inclus dans notre étude prospective analytique multicentrique. Cette analyse repose sur les données collectées auprès de ces patients dont les caractéristiques épidémiologiques sont présentées ci-dessous.

#### 19.1.2 Répartition selon le centre de recrutement

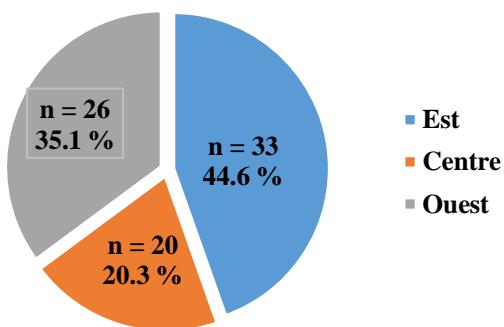
Parmi les 74 patients inclus, 39,2 % (29 pts) ont été recrutés à l'HCA, 33,8 % (25 pts) à l'HMRUC et 27 % (20 pts) à l'HMRUO (Tableau IX).

**Tableau IX :** Répartition des patients selon le centre de recrutement

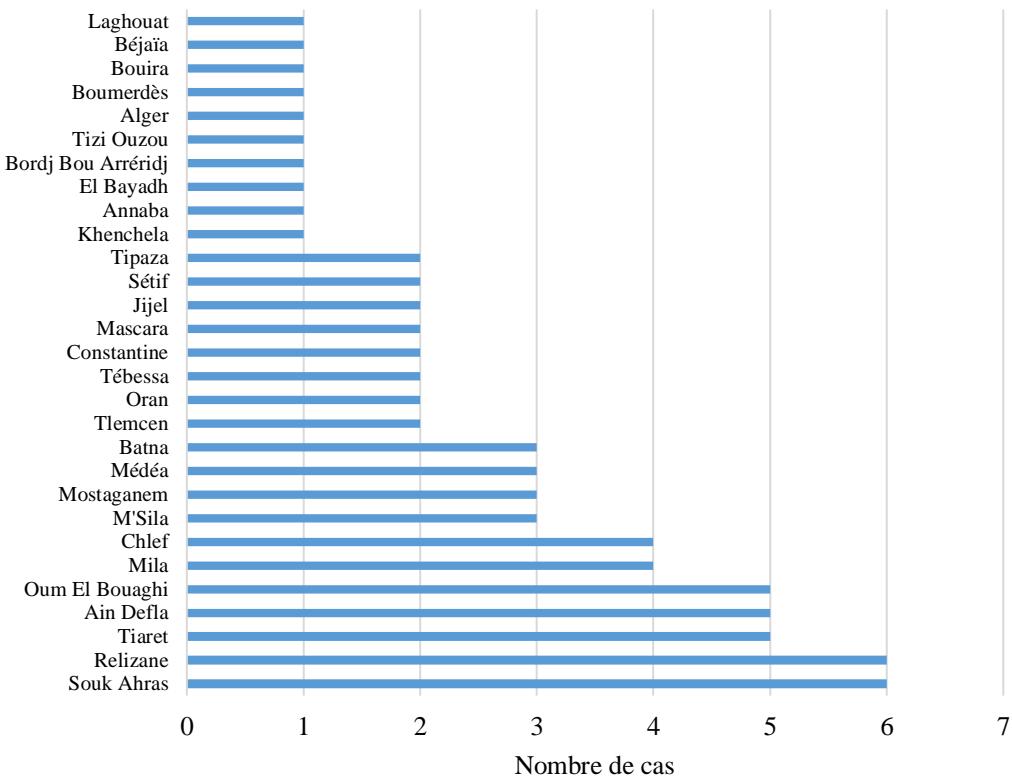
Centre de recrutement	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
HCA	29	39,2
HMRUC	25	33,8
HMRUO	20	27
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100 %</b>

#### 19.1.3 Répartition géographique des patients selon leur wilaya d'origine

Les patients sont répartis comme suit : 44,6 % originaires de l'est de l'Algérie, 35,1 % de l'ouest et 20,3 % du centre (Figure 18, 19).



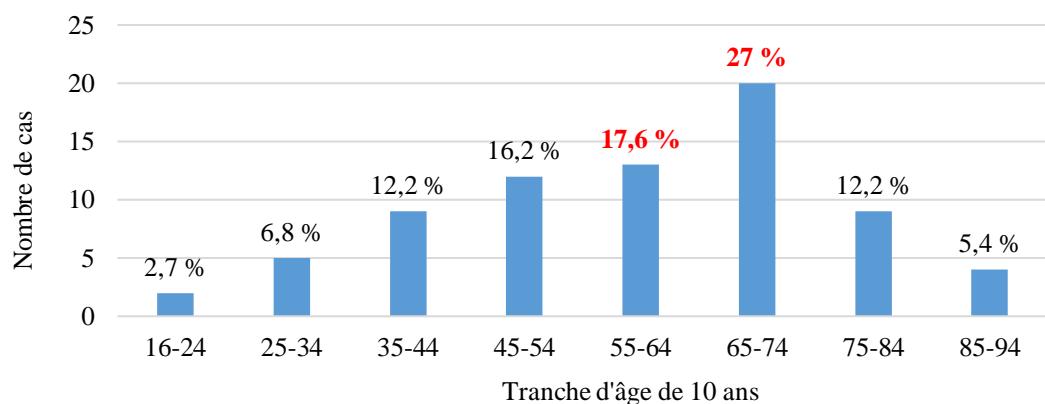
**Figure 18 :** Répartition des patients selon la région



**Figure 19 :** Répartition des patients selon leur wilaya d'origine

#### 19.1.4 Profil des âges des patients à l'inclusion

L'âge des patients inclus dans l'étude varie entre 17 et 94 ans avec une moyenne de 60 ans et une médiane de 63 ans. La tranche d'âge la plus représentée est celle de 55 à 74 ans (44,6 %, 33 pts). Plus de la moitié des patients (55,4 %, 41pts) ont plus de 60 ans (Figure 20).

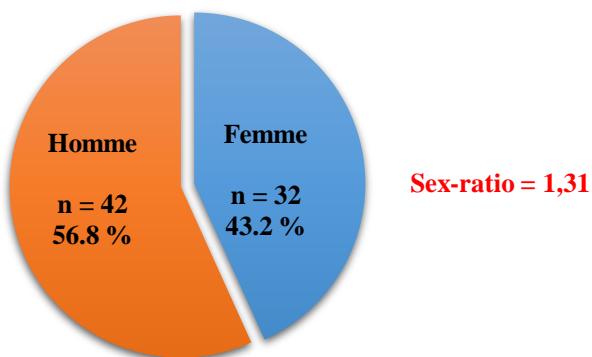


**Figure 20 :** Répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans

### 19.1.5 Répartition des patients selon le sexe

Plus de la moitié des patients sont des hommes soit 42 cas (56,8 %) contre 32 femmes (43,2 %).

Le sex-ratio est de 1,31 (Figure 21).



**Figure 21 :** Répartition des patients selon le sexe

### 19.1.6 Répartition des patients selon les antécédents

La majorité des patients (54 pts, 73 %) présentaient des antécédents médicaux dominés par l'hypertension artérielle (HTA) (44,6 %) et le diabète (35,1 %) (Tableau X).

23 patients (31,1 %) avaient des antécédents chirurgicaux (Tableau XI).

Des antécédents familiaux de cancer ont été rapportés chez 13 patients (17,6 %). Parmi eux, trois cas d'hémopathies malignes ont été recensés (Tableau XII).

**Tableau X :** Tableau récapitulatif des antécédents médicaux

Antécédent médical	n = 54/74	73 %
HTA	33	34,4
Diabète	26	27,1
Pathologies thyroïdiennes	9	9,4
Asthme bronchique	3	3,23
ACFA	3	3,23
Dyslipidémie	3	3,23
Hypoacusie	3	3,23
Arthrose dégénérative	3	3,23
Troubles psychiatriques / anxiété	2	2,15
HBP	2	2,15
Maladie hémorroïdaire	2	2,15
Autres pathologies isolées (1 cas chacune) :		
Ostéoporose, discopathie L4-L5, Parkinson, endobrachy-œsophage	4	4,3
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100 %</b>
<b>Aucun antécédent médical</b>	<b>n = 20/74</b>	<b>27 %</b>

**Tableau XI :** Tableau récapitulatif des antécédents chirurgicaux

<b>Antécédent chirurgical</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cholécystectomie</b>	<b>12</b>	<b>44,5</b>
<b>Hernie inguinale opérée</b>	<b>5</b>	<b>18,5</b>
<b>Appendicectomie</b>	<b>3</b>	<b>11,1</b>
<b>Prostatectomie</b>	<b>2</b>	<b>7,4</b>
<b>Autres interventions isolées (1 cas chacune) :</b>		
Hystérectomie, thyroïdectomie, gastrectomie partielle (ulcère), traumatisme abdominal, embrochage fracture avant-bras	5	18,5
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100 %</b>
<b>Aucun antécédent chirurgical</b>	<b>51/74</b>	<b>68,9</b>

**Tableau XII :** Tableau récapitulatif des antécédents familiaux de néoplasie

	<b>Type de pathologie</b>	<b>Lien de parenté</b>	<b>n</b>
<b>Hémopathies malignes</b>	LDGCB	Sœur	1
	Leucémie aiguë	Sœur	1
	Hémopathie non précisée	2 sœurs (même patient)	1
<b>Néoplasies solides</b>	Adénocarcinome gastrique	Père, Frère	2
	Carcinome hépatique	Mère, Frère	2
	Autres cancers isolés : carcinome vésiculaire, larynx, prostate, néoplasie mammaire, néoplasie digestive non précisée, cancer non précisée	Père (3) Sœur (3)	6

## 19.2 PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC

### 19.2.1 Délai diagnostic et circonstances de découvertes

Le délai de diagnostic varie de 1 à 24 mois, avec une moyenne de 3,97 mois.

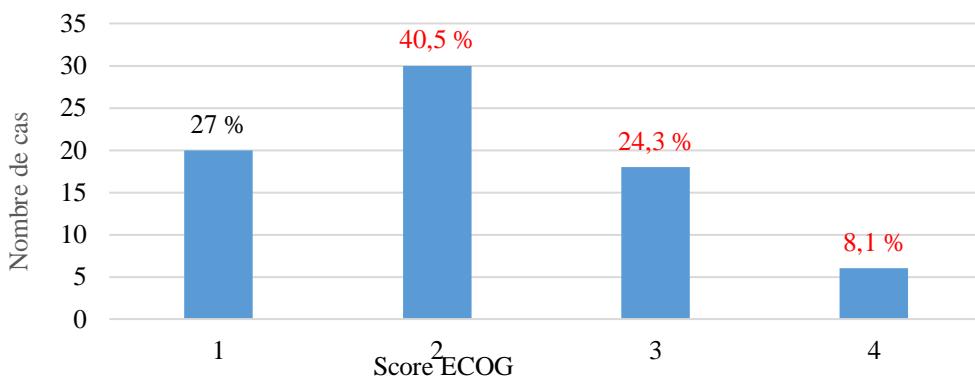
Les principales circonstances de découverte du LDGCB étaient les adénopathies périphériques (26,3 %) dont 62 % étaient cervicales. Les symptômes digestifs arrivaient en deuxième position (23,7 %) (Tableau XIII).

**Tableau XIII :** Tableau récapitulatif des circonstances de découvertes

Catégorie clinique	Exemples de présentation (n)	n	%
<b>Adénopathies périphériques</b>	Cervicales (13), inguinales et crurales (8)	<b>21</b>	<b>26,3</b>
<b>Symptômes digestifs</b>	Douleurs abdominales (5), épigastralgies (7), vomissements (3), constipation...	<b>19</b>	<b>23,8</b>
<b>Syndrome compressif</b>	Toux (3), dyspnée (1), dysphagie (3), dysphonie (2), compression médullaire...	<b>10</b>	<b>12,5</b>
Douleurs osseuses	Douleurs osseuses localisées	6	7,5
Hypertrophie amygdalienne	Hypertrophie unilatérale ou bilatérale	5	6,3
Signes généraux (SG)	Amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes	5	6,3
Urgences chirurgicales	Invagination intestinale, péritonite aiguë, hémopéritoine post-traumatique	3	3,9
Hypertrophie testiculaire	Masse testiculaire palpable	2	2,5
Fractures pathologiques	Fractures avec hypercalcémie	2	2,5
Bronchopneumopathie	Toux persistante	1	1,2
Douleurs lombaires	Douleurs lombaires isolées	1	1,2
Goître	Tuméfaction cervicale antérieure	1	1,2
Nodule du cuir chevelu	Masse sous-cutanée localisée	1	1,2
Tuméfaction jugale	Masse jugale latérale	1	1,2
Tuméfaction gingivale	Hypertrophie gingivale	1	1,2
Découverte fortuite	Lors d'une échographie abdominale	1	1,2

#### 19.2.1.1 Répartition des patients selon l'état général à l'inclusion (score ECOG)

À l'inclusion, la majorité des patients (54 pts, 72,97 %) avaient un score ECOG  $\geq 2$  (Figure 22).

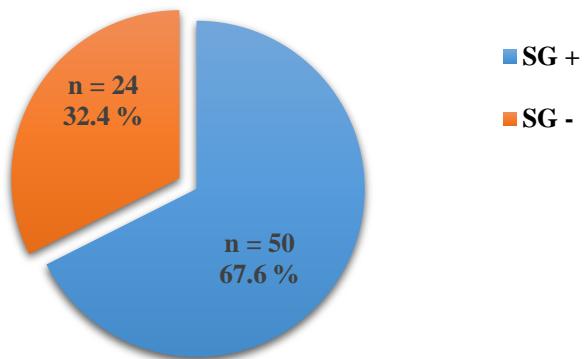


**Figure 22 :** Répartition des patients selon l'état général à l'inclusion (score ECOG).

#### 19.2.2 Répartition des patients selon les symptômes B

Les symptômes B (signes généraux) ont été rapportés chez 50 patients (67,6 %) (Figure 23).

L'amaigrissement était le plus fréquent (45 % des cas) suivi des sueurs nocturnes (33 %) et de la fièvre (22 %).



**Figure 23 :** Répartition des patients selon les symptômes B

#### 19.2.3 Répartition des patients selon la présentation clinique initiale

Près de la moitié des patients (44,6 %, 33 pts) présentaient un syndrome tumoral périphérique principalement sous forme d'adénopathies cervicales (32,4 %). Les atteintes viscérales étaient moins fréquentes : splénomégalie (5,4 %), hépatomégalie (2,7 %).

Pour les signes d'insuffisance médullaire, le syndrome anémique était prédominant (55,4 %) (Tableau XIV).

**Tableau XIV :** Répartition des patients selon la présentation clinique initiale

Catégorie	Localisation ou type	n	%
<b>Syndrome tumoral périphérique</b>	Présent	33	44,6
	Absent	41	55,4
<b>A. Localisations périphériques</b>	<b>Adénopathies cervicales</b>	<b>24/74</b>	<b>32,4</b>
	Adénopathies inguinales	16	21,6
	Adénopathies axillaires	13	17,6
	Adénopathies sus-claviculaires	4	5,4
	Adénopathies sous-mentonnières	3	4,1
	Adénopathies prétragiques	1	1,4
<b>B. Localisations viscérales</b>	<b>Splénomégalie (SPM)</b>	<b>4/74</b>	<b>5,4</b>
	Masse abdominale	2	2,7
	Hépatomégalie (HPM)	2	2,7
<b>C. Autres localisations tumorales</b>	Hypertrophie testiculaire	2/74	2,7
	Hypertrophie thyroïdienne	2	2,7
	Hypertrophie amygdalienne	2	2,7
	Masse jugale	1	1,4
	Nodule mammaire	1	1,4
	Nodule du cuir chevelu	1	1,4
	Masse gingivale	1	1,4
<b>Signes d'insuffisance médullaire</b>	<b>Syndrome anémique</b>	<b>41/74</b>	<b>55,4</b>
	Syndrome hémorragique	4	5,4
	Syndrome infectieux	3	4,1

#### 19.2.4 Répartition des patients selon le siège diagnostique et le type de biopsie

La majorité des patients (45 pts, 60,8 %) ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale sous anesthésie locale. Les autres méthodes diagnostiques comprenaient des biopsies percutanées radioguidées (18,9 %), endoscopiques digestives (10,8 %) et des interventions chirurgicales sous anesthésie générale (9,5 %) (Tableau XV).

**Tableau XV : Répartition des patients selon le siège diagnostic et type de biopsie**

Type de biopsie	Localisation ou intervention	n	%
<b>Chirurgie sous anesthésie locale</b>	Biopsies superficielles (ganglions, cuir chevelu, osseuse...)	45	60,8
<b>Micro-biopsie (ponction / guidée)</b>	Médiastin (4), surrénale (3), hépatique (1), pulmonaire (1), ADP rétro-péritonéales (2), ADP inguinale (1), ADP cervicale (1), ADP axillaire (1)	14	18,9
<b>Endoscopie digestive</b>	Endoscopie haute (7), echoendoscopie (1)	8	10,8
<b>Chirurgie sous anesthésie générale</b>	Orchidectomie (2), hysterectomie + annexectomie (1), péritonite (1), hémopéritoine (1), thyroïdectomie (1), laminectomie décompressive (1)	7	9,5
<b>Total</b>		<b>74</b>	<b>100</b>

#### 19.2.5 Répartition des patients selon les stades Ann Arbor

Sur l'ensemble des patients, 29 patients (39,2 %) ont bénéficié d'un TEP scan lors du bilan d'extension initial.

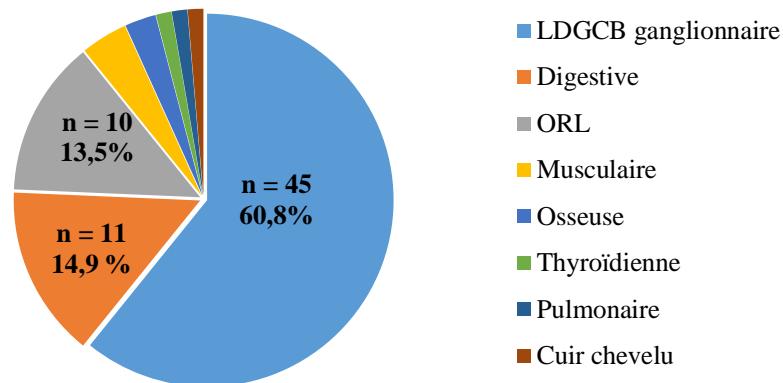
Les formes localisées (stades I et II) représentent 46 % (34 pts) tandis que les formes diffuses (stades III et IV) concernent 54 % des patients (Figure 24).



**Figure 24 : Répartition des patients selon les stades Ann Arbor**

#### 19.2.6 Répartition des patients selon les LDGCB primitifs extra-ganglionnaires

29 patients (39,2 %) présentaient des formes extra-ganglionnaires primitives de LDGCB. Le site le plus fréquemment touché était le tube digestif (14,9 %, 11 pts) suivi des localisations ORL (13,5 %, 10 pts) (Figure 25).



**Figure 25 :** Répartition des patients selon les LDGCB primitives extra-ganglionnaires

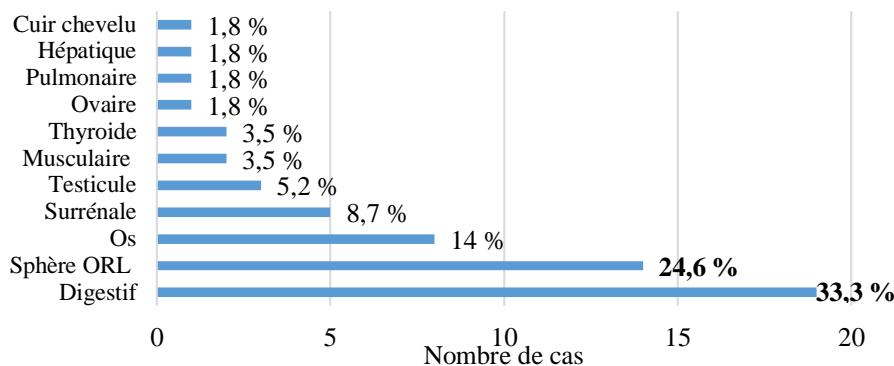
#### 19.2.7 Répartition des patients selon les atteintes extra ganglionnaires

Une atteinte extra-ganglionnaire a été observée chez 62 patients (83,8 %) dont 74,2 % étaient confirmées histologiquement. Par ailleurs, 29 patients (39 %) présentaient plus de deux localisations extra-ganglionnaires (Tableau XVI).

Les localisations extra-ganglionnaires les plus fréquentes concernaient le tractus gastro-intestinal (33,3 %) et la sphère ORL (24,6 %) (Figure 26).

**Tableau XVI :** Répartition des patients selon le nombre de localisations extra-ganglionnaire

Nombre de localisations extra-ganglionnaires	n	%
1 localisation	33	44,6
2 localisations	18	24,3
3 localisations	5	6,8
4 localisations	6	8,1
<b>Aucune localisation</b>	<b>12</b>	<b>16,2</b>



**Figure 26 :** Répartition des patients selon les atteintes extra ganglionnaires

### 19.2.8 Répartition des patients selon la masse tumorale bulky

36 patients (48,65 %) avaient une masse tumorale bulky  $\geq 7,5$  cm (Tableau XVII).

**Tableau XVII :** Répartition des patients selon la masse tumorale bulky

Catégorie	n	%
Pas de bulky	38	51,35
Bulky $\geq 7,5$ cm	36	48,65

### 19.2.9 Répartition des patients selon le taux de LDH

Le taux de la LDH était chez 58 patients (78,4 %) (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII :** Répartition des patients selon le taux de la LDH.

LDH	n	%
Élevé	58	78,4
Normal	16	21,6

### 19.2.10 Répartition des patients selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)

Le phénotype moléculaire établi selon l'algorithme de Hans a pu être déterminé chez 49 patients (66,2 %) dont 69,4 % présentaient un sous-type non GCB (Tableau XIX).

**Tableau XIX :** Répartition des patients selon le phénotype moléculaire

Sous-type moléculaire	n	%
Non GCB	34	69,4
GCB	15	30,6

### 19.2.11 Répartition selon les scores pronostiques

#### 19.2.11.1 Répartition selon le score pronostique IPI

14 patients (18,9 %) appartenaient au groupe à faible risque, 11 pts (14,9 %) au groupe intermédiaire faible, 14 pts (18,9 %) au groupe intermédiaire élevé et 35 pts (47,3 %) présentaient un score élevé (Tableau XX).

**Tableau XX :** Répartition selon le score pronostique IPI

IPI	n	%
Faible	14	18,9
Int faible	11	14,9
Int élevé	14	18,9
Élevé	35	47,3

### **19.2.11.2 Répartition selon le score pronostique R-IPI**

49 patients (66,2 %) appartenaient à la catégorie de mauvais pronostic contre 20 pts (27,0 %) en bon pronostic et seulement 5 pts (6,8 %) en très bon pronostic (Tableau XXI).

**Tableau XXI : Répartition selon le score pronostique R-IPI**

R-IPI	n	%
Très bon	5	6,8
Bon	20	27
Mauvais	49	66,2

### **19.2.11.3 Répartition selon le score pronostique IPIaa**

L'IPIaa est applicable chez les patients de moins de 60 ans. Il a pu être calculé chez 47,4 % (35 pts) de la cohorte (Tableau XXII).

Parmi eux, 5 patients (14,4 %) présentaient un risque faible, 8 pts (22,8 %) un risque intermédiaire faible, 9 pts (25,7 %) un risque intermédiaire élevé et 13 pts (37,1 %) un risque élevé.

**Tableau XXII : Répartition selon le score pronostique IPIaa**

IPIaa	n	%
Faible	5	14,4
Int faible	8	22,8
Int élevé	9	25,7
Élevé	13	37,1

### **19.2.11.4 Répartition selon le score pronostique NCCN-IPI**

La majorité des patients étaient classés dans le groupe intermédiaire élevé (40,5%) et élevé (28,5%) (Tableau XXIII).

**Tableau XXIII : Répartition selon le score pronostique NCCN-IPI**

NCCN-IPI	n	%
Faible	7	9,5
Int faible	16	21,6
Int élevé	30	40,5
Élevé	21	28,4

### **19.2.11.5 Répartition selon le score pronostique CNS-IPI**

45,9 % des patients étaient classés dans la catégorie à haut risque, 35,1 % en risque intermédiaire et 18,9 % en risque faible (Tableau XXIV).

**Tableau XXIV :** Répartition selon le score pronostique CNS-IPI

CNS IPI	n	%
Faible	14	18,9
Int	26	35,1
Élevé	34	45,9

### 19.3 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES

#### 19.3.1 Paramètres hématimétriques pré-thérapeutiques des patients

Les paramètres hématimétriques pré-thérapeutiques ont été analysés de façon détaillée (Tableau XXV).

**Tableau XXV :** Paramètres hématimétriques pré-thérapeutiques des patients

Paramètre	Moyenne	Minimum	Maximum
GB (élts/mm <sup>3</sup> )	7 592	3 850	14 740
PNN (élts/mm <sup>3</sup> )	5 148	1 650	11 730
LY (élts/mm <sup>3</sup> )	1 643	220	3 390
MONO (élts/mm <sup>3</sup> )	661	100	1 670
HB (g/dL)	12,01	6,60	18,60
PLQ (élts/mm <sup>3</sup> )	295 216	34 000	720 000

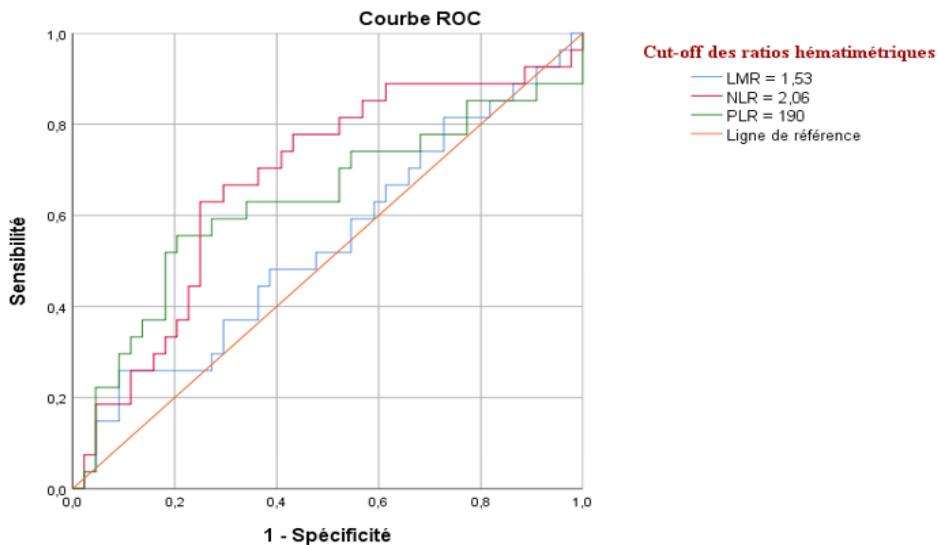
À partir des paramètres hématimétriques pré-thérapeutiques, les ratios hématimétriques : NLR (rapport neutrophiles/lymphocytes), PLR (rapport plaquettes/lymphocytes) et LMR (rapport lymphocytes/monocytes) ont été calculés pour chaque patient (Tableau XXVI).

**Tableau XXVI :** Valeurs des ratios hématimétriques

Ratios	Moyenne	Minimum	Maximum
NLR	4,58 ( $\pm 5,15$ )	0,68	36,95
PLR	244,5 ( $\pm 208,5$ )	27,22	977,27
LMR	3,42 ( $\pm 2,81$ )	0,31	17,41

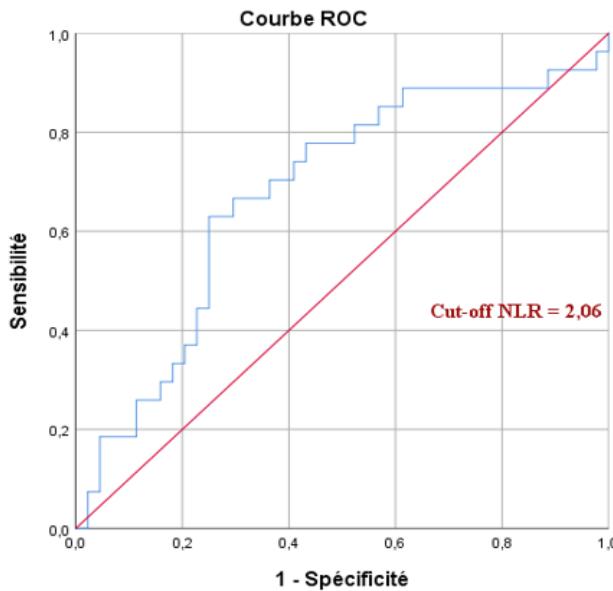
#### 19.3.2 Détermination des seuils optimaux (cut-off) pour les ratios hématimétriques : NLR, PLR et LMR

La détermination des seuils optimaux des ratios hématimétriques a été réalisée à l'aide de l'analyse des courbes ROC (Figure 27).



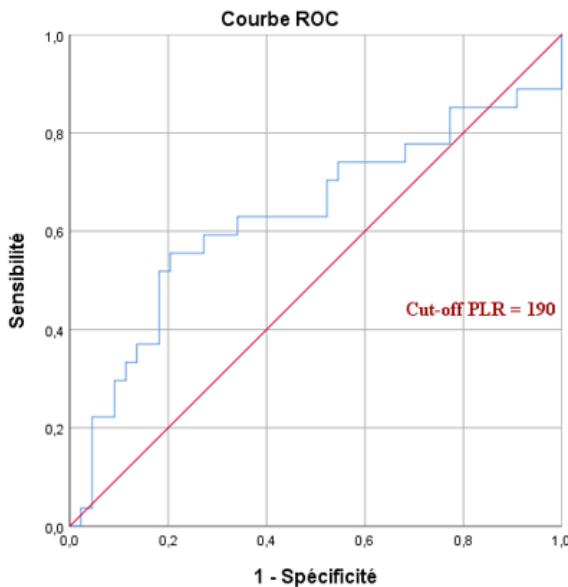
**Figure 27 :** Cut-off des ratios hématimétriques (Courbe ROC)

Le **NLR** affichait une AUC de 0,677 [IC 95 % : 0,545–0,809]. Le seuil optimal était fixé à **2,06** qui est associé à une sensibilité de 88,9 % et une spécificité de 61,4 % (Figure 28).



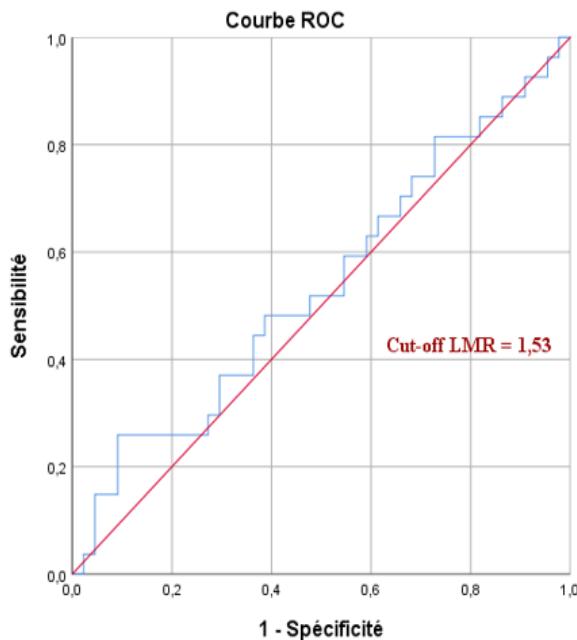
**Figure 28 :** Cut-off du NLR (Courbe ROC)

Le **PLR** présentait une AUC de 0,631 [IC 95 % : 0,487–0,776] avec un seuil optimal de **190** associé à une sensibilité de 63,0 % et une spécificité de 63,7 % (Figure 29).



**Figure 29 :** Cut-off du PLR (Courbe ROC)

Le LMR avait une AUC de 0,537 [IC 95 % : 0,396–0,678] avec un seuil optimal défini à **1,53** associé à une sensibilité de 81,5 % et une spécificité de 75,0 % (Figure 30).



**Figure 30 :** Cut-off du LMR (Courbe ROC)

Le tableau suivant présente un récapitulatif des caractéristiques statistiques des ratios (Tableau XXVII).

**Tableau XXVII :** Caractéristiques statistiques des cut-offs des ratios hématimétriques

Ratio	Seuil optimal	AUC	IC 95 %	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<b>NLR</b>	2,06	0,677	[0,545–0,809]	88,9	61,4
<b>PLR</b>	190	0,631	[0,487–0,776]	63,0	63,7
<b>LMR</b>	1,53	0,537	[0,396–0,678]	81,5	75,0

**19.3.3 Répartition des patients selon les cut-offs des ratios hématimétriques**

Les patients ont été répartis en fonction des valeurs seuils des ratios hématimétriques (NLR, PLR, LMR) (Tableau XXVIII) et leurs profils clinico-biologiques ont été analysés selon cette stratification (Tableau XXIX).

**Tableau XXVIII :** Répartition des patients selon les ratios hématimétriques

Paramètre	Catégorie	n		%	
		n	%	n	%
<b>LMR</b>	< 1,53	16	21,6		
	≥ 1,53	58	78,4		
<b>NLR</b>	< 2,06	21	28,4		
	≥ 2,06	53	71,6		
<b>PLR</b>	< 190	39	52,7		
	≥ 190	35	47,3		

**Tableau XXIX :** Répartition des patients selon leurs profils clinico-biologiques et stratifiés selon les ratios hématimétriques

Paramètres	NLR < 2,06		NLR ≥ 2,06		PLR < 190		PLR ≥ 190		LMR < 1,53		LMR ≥ 1,53	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Age ≤ 60 ans</b>	12	57.1	21	39.6	20	51.3	13	37.1	8	50	25	43.1
<b>Age &gt; 60 ans</b>	9	42.9	32	60.4	19	48.7	22	62.9	8	50	33	56.9
<b>Homme</b>	10	47.6	32	60.4	20	51.3	22	62.9	10	62.5	32	55.2
<b>Femme</b>	11	52.4	21	39.6	19	48.7	13	37.1	6	37.5	26	44.8
<b>ECOG &lt; 2</b>	10	47.6	11	20.8	13	33.3	8	22.9	5	31.3	16	27.6
<b>ECOG ≥ 2</b>	11	52.4	42	79.2	26	66.7	27	77.1	11	68.8	42	72.4
<b>SG -</b>	11	52.5	13	24.5	18	46.2	6	17.1	2	12.5	22	37.9
<b>SG +</b>	10	47.6	40	75.5	21	53.8	29	82.9	14	87.5	36	62.1
<b>GCB</b>	4	19	11	20.8	7	17.9	8	22.9	3	18.8	12	20.7
<b>Non-GCB</b>	8	38.1	26	49.1	21	53.8	13	37.1	7	43.8	27	46.6
<b>Non déterminé</b>	9	42.9	16	30.2	11	28.2	14	40	6	37.5	19	32.8
<b>LDH normal</b>	9	42.1	46	86.6	12	30.8	4	11.4	1	6.3	15	25.9
<b>LDH élevé</b>	12	57.1	7	13.2	27	69.2	31	88.6	15	93.8	43	74.1
<b>Stade I-II</b>	9	42.9	18	34	20	51.3	14	40	6	37.5	28	48.3
<b>Stade III-IV</b>	12	57.1	35	66	19	48.7	21	60	10	62.5	30	51.7
<b>Bulky ≥ 7,5 cm</b>	6	28.8	29	54.7	14	35.9	21	60	9	56.3	26	44.2
<b>Pas de bulky</b>	15	71.4	24	45.3	25	64.1	14	40	7	43.8	32	55.8
<b>Extranodales &lt; 2</b>	15	71.4	28	52.8	24	61.5	19	54.3	11	68.8	32	55.2
<b>Extranodales ≥ 2</b>	6	28.6	25	47.2	15	38.5	16	45.7	4	31.3	26	44.8
<b>Total : n / %</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

## 19.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### 19.4.1 Répartition des patients selon le nombre de cures

Le nombre moyen de cures administrées était de 5 avec des extrêmes allant de 1 à 8 cures. Parmi les 74 patients, la majorité (91,9 %) a reçu au moins 4 cures RCHOP-21 et 12 patients (16,2 %) ont été traités par le protocole R-miniCHOP en raison de leur fragilité clinique.

40,5 % des patients ont reçu 4 cures de R-CHOP, il s'agissait de formes localisées dont 11 pts ont bénéficié de deux perfusions supplémentaires de Rituximab. 51,4 % ont reçu 6 à 8 cures dont 2 pts ont bénéficié deux perfusions additionnelles de Rituximab (Tableau XXX).

Un seul patient (1,4 %) a nécessité une laminectomie décompressive d'urgence en raison d'une compression médullaire.

Dans les formes localisées ou en présence d'une masse bulky ou résiduelle, une radiothérapie complémentaire a été administrée dans 5 cas (6,8 %) : deux localisations médiastinales (RCu), une masse jugale (RC), une atteinte osseuse vertébrale (T11) (RP) et une localisation ORL (RC).

**Tableau XXX : Répartition des patients selon le nombre de cures**

Nombre de cures	n	%	Remarque
1 cure	3	4,1	—
2 cures	1	1,4	—
3 cures	2	2,7	—
4 cures	30	40,5	11 pts : 2 perfusions supplémentaires de Rituximab
6 cures	27	36,5	02 pts : 2 perfusions supplémentaires de Rituximab
8 cures	11	14,9	—

### 19.4.2 Répartition des patients selon la prophylaxie neuro-méningée

Parmi les 25 patients (33,8 %) ayant reçu une prophylaxie neuro-méningée, 20 pts (80 %) ont été traités par MTX IT. Les 5 autres pts (20 %) ont reçu du MTX HD (Tableau XXXI).

**Tableau XXXI : Répartition des patients selon la prophylaxie neuro-méningée**

Caractéristiques	n	%
<b>Voie d'administration</b>		
Méthotrexate intrathécal (MTX IT)	20	80
Méthotrexate haute dose (MTX HD)	5	20
<b>Nombre de ponctions lombaires (PL) (n = 20)</b>		
1 PL	13	65
2 PL	2	10
3 PL	1	5
4 PL	4	20

### 19.4.3 Évaluation de la toxicité

#### 19.4.3.1 Toxicité hématologique

Malgré l'administration du G-CSF chez 60 patients (81 %) comme prophylaxie primaire (entre le 7<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour de chaque cure de R-CHOP), la toxicité hématologique a été l'effet indésirable le plus fréquent (46,7 %) (Tableau XXXII).

Un décès lié à une toxicité hématologique de grade 4 a été observé.

**Tableau XXXII : Toxicité hématologique**

Toxicité hématologique	n	%
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>28</b>	<b>46,7</b>
<b>Neutropénie (totale)</b>	<b>19</b>	<b>31,7</b>
Grade 1	6	10
Grade 2	2	3,3
Grade 3	5	8,3
Grade 4	6	10
<b>Anémie (totale)</b>	<b>7</b>	<b>11,7</b>
Grade 1	2	3,3
Grade 2	3	5
Grade 3	2	3,3
<b>Thrombopénie grade 3</b>	<b>2</b>	<b>3,3</b>
<b>Décès par toxicité hématologique</b>	<b>1</b>	<b>1,7</b>

#### 19.4.3.2 Toxicité infectieuse

Les infections ont concerné 4 patients (6,7 %) dont deux cas de pneumopathie hypoxémiant sans neutropénie, un cas de zona thoracique et un cas associant une mucite et une typhlitis survenant dans un contexte de neutropénie de grade 4..

#### 19.4.3.3 Toxicité Cardiaque

La cardiototoxicité a été observée chez 3 patients (4,1 %), tous ayant présenté une diminution de la FEVG supérieure à 10 %.

- Une patiente de 73 ans sans antécédents pathologiques a présenté une baisse de la FEVG passant de 71 % à 45 % après la 4<sup>e</sup> cure de R-CHOP avec une amélioration à 65 % sous traitement cardioprotecteur.
- Un patient de 69 ans hypertendu a montré une baisse de la FEVG sous R-miniCHOP passant de 65 % à 50 % avec hypokinésie partiellement réversible.
- Un patient de 46 ans sans antécédents pathologiques a présenté une baisse de la FEVG passant de 66 % à 52 % après la 3<sup>e</sup> cure avec récupération complète à 72 % sous traitement.

#### **19.4.3.4 Toxicité Neurologique**

Deux cas de toxicité neurologique sévère ont été observés et confirmés par EMG :

- Un cas de grade 3 chez une patiente de 50 ans associé à un syndrome de lyse tumorale et une IRA après la 2<sup>e</sup> cure R-CHOP21.
- Un cas de grade 4 chez un patient de 69 ans qui est en rapport avec une neuropathie sensitivo-motrice après 8 cures de R-miniCHOP.

#### **19.4.3.5 Toxicité Digestive**

Malgré la prémédication systématique par ondansétron avant chaque cure de chimiothérapie, des nausées et vomissements ont été rapportés chez 11 patients (14,9 %).

#### **19.4.3.6 Toxicité Métabolique**

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observé dans 2 cas (3,3 %) : un survenu de manière spontanée et un autre apparu après la deuxième cure de R-CHOP 21 ayant nécessité des séances d'EER malgré l'instauration initiale d'un COP décompressif.

Par ailleurs, un cas de diabète cortico-induit, une insuffisance rénale modérée et un cas d'insuffisance surrénalienne ont également été rapportés.

#### **19.4.3.7 Réactions allergiques au traitement**

Des réactions allergiques ont été observées chez six patients (8,1 %) : une liée à l'Adriamycine et cinq au Rituximab, ces dernières étant survenues malgré une prémédication systématique.

### **19.5 ÉVALUATION DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES**

Une évaluation intermédiaire après 4 cures suivie d'une évaluation finale en fin de traitement a permis de déterminer la qualité de la réponse thérapeutique chez 68 patients sur les 74 ayant achevé leur protocole et bénéficié d'un suivi suffisant. La TEP scan de réévaluation a été réalisé à la 4<sup>e</sup> cure (C4) chez 29 pts (42 %), à la 6<sup>e</sup> cure (C6) chez 12 pts et à la 8<sup>e</sup> cure (C8) chez 9 pts. Parmi les 68 patients évaluables, le taux de réponse globale (TRG) était de 66,2 % dont 84,4 % de rémission complètes (RC). Parmi ces RC, 65,8 % correspondaient à une réponse métabolique complète (RMC) et 10,5 % à une réponse complète incertaine (RCu) sans signe de progression au cours du suivi. En revanche, un échec thérapeutique a été constaté 33,8 % des cas (Tableau XXXIII).

**Tableau XXXIII : Évaluation des réponses thérapeutiques**

Type de réponse	n	%
<b>Réponse globale (RMC + RC + RCu + RP)</b>	<b>45</b>	<b>66,2 %</b>
RC (RMC + RC + RCu)	38	55,9 %
- RMC	25	65,8
- RC	9	23,7
- RCu	4	10,5
RP	7	10,3
<b>Échec total (Échec + Progression)</b>	<b>23</b>	<b>33,8 %</b>
Échec	7	10,3
Progression	16	23,5
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100 %</b>

## 19.6 RÉPARTITION ET ANALYSE DES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES

### 19.6.1 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les ratios

#### 19.6.1.1 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le NLR

Le TRG était plus élevé chez les patients ayant un **NLR < 2,06** (85 %) que chez ceux ayant un **NLR ≥ 2,06** (58,3 %). Cette tendance se retrouvant également lorsque l'on considère séparément les différentes qualités de réponse notamment la RMC qui a été observée avec un taux de 65 % chez les patients à **NLR < 2,06** et 25 % chez ceux à **NLR ≥ 2,06** (Tableau XXXIV).

Cette différence entre les deux groupes était statistiquement significative (**p = 0,04**).

**Tableau XXXIV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le NLR**

Réponse	NLR < 2,06		NLR ≥ 2,06		p
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>17</b>	<b>85 %</b>	<b>28</b>	<b>58,3 %</b>	
RMC	13	65	12	25	
RC	3	15	6	12,5	
RCu	0	0	4	8,3	
RP	1	5	6	12,5	<b>0,04</b>
<b>Échec total</b>	<b>3</b>	<b>15 %</b>	<b>20</b>	<b>41,7 %</b>	
Échec	1	5	6	12,5	
Progression	2	10	14	29,2	
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100 %</b>	<b>48</b>	<b>100 %</b>	

#### 19.6.1.2 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le PLR

Le TRG était plus élevé chez les patients ayant un **PLR < 190** (78,4 %) que chez ceux ayant un **PLR ≥ 190** (51,5 %).

Concernant la RMC, une tendance similaire a été observée avec un taux de 51,4 % chez les patients à **PLR < 190** et 19,3 % chez ceux à **PLR ≥ 190** (Tableau XXV).

Cette différence entre les groupes était statistiquement significative ( $p = 0,04$ ).

**Tableau XXXV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le PLR**

<b>Réponse</b>	<b>PLR &lt; 190</b>		<b>PLR ≥ 190</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>TRG</b>	<b>29</b>	<b>78,4 %</b>	<b>16</b>	<b>51,5 %</b>	
<b>RMC</b>	<b>19</b>	<b>51,4</b>	<b>6</b>	<b>19,3</b>	
RC	4	10,8	5	16,1	
RCu	2	5,4	2	6,4	
RP	4	10,8	3	9,7	<b>0,04</b>
<b>Échec total</b>	<b>8</b>	<b>21,6 %</b>	<b>15</b>	<b>48,5 %</b>	
Échec	1	2,7	6	19,4	
Progression	7	18,9	9	29,1	
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100 %</b>	<b>31</b>	<b>100 %</b>	

#### **19.6.1.3 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le LMR**

Le TRG était plus élevé chez les patients ayant un **LMR < 1,53** (73,2 %) que chez ceux ayant un **LMR ≥ 1,53** (64,3 %).

Les patients présentant un **LMR ≥ 1,53** affichaient avec un taux de RMC de 37,8 % contre 33,1 % chez les patients ayant un **LMR < 1,53** (Tableau XXXVI).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,85$ ).

**Tableau XXXVI : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le LMR**

<b>Réponse</b>	<b>LMR ≥ 1,53</b>		<b>LMR &lt; 1,53</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>TRG</b>	<b>34</b>	<b>64,3 %</b>	<b>11</b>	<b>73,2 %</b>	
<b>RMC</b>	<b>20</b>	<b>37,8</b>	<b>5</b>	<b>33,1</b>	
RC	6	11,4	3	20	
RCu	3	5,7	1	6,7	
RP	5	9,4	2	13,4	<b>0,85</b>
<b>Échec total</b>	<b>19</b>	<b>35,7 %</b>	<b>4</b>	<b>26,8 %</b>	
Échec	5	9,4	2	13,4	
Progression	14	26,3	2	13,4	
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100 %</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>	

## 19.6.2 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les profils clinico-biologiques des patients

### 19.6.2.1 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon l'Age

Le TRG était de 67,8 % chez les patients âgés de moins de 60 ans contre 64,9 % chez ceux de plus de 60 ans (Tableau XXXVII).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,17$ ).

**Tableau XXXVII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon l'Age**

Réponse	$\leq 60$ ans		$> 60$ ans		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>21</b>	<b>67,8 %</b>	<b>24</b>	<b>64,9 %</b>	
RMC	<b>16</b>	<b>51,6</b>	<b>9</b>	<b>24,3</b>	
RC	2	6,5	7	19	
RCu	1	3,2	3	8,1	<b>0,17</b>
RP	2	6,5	5	13,5	
<b>Échec total</b>	<b>10</b>	<b>32,2 %</b>	<b>13</b>	<b>35,1 %</b>	
Échec	4	12,9	3	8,1	
Progression	6	19,3	10	27	
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100 %</b>	<b>37</b>	<b>100 %</b>	

### 19.6.2.2 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le sexe

Le TRG était de 70 % chez les femmes contre 63,1 % chez les hommes (Tableau XXXVIII).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,41$ ).

**Tableau XXXVIII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le sexe**

Réponse	Homme		Femme		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>24</b>	<b>63,1 %</b>	<b>21</b>	<b>70 %</b>	
RMC	16	42	9	30	
RC	5	13,2	4	13,3	
RCu	1	2,6	3	10	
RP	2	5,3	5	16,7	<b>0,41</b>
<b>Échec total</b>	<b>14</b>	<b>36,9 %</b>	<b>9</b>	<b>30 %</b>	
Échec	5	13,2	2	6,7	
Progression	9	23,7	7	23,3	
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100 %</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>	

### 19.6.2.3 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score ECOG

Le TRG était de 71,5 % chez les patients ayant un score ECOG < 2 contre 63,8 % chez ceux ayant un score ECOG ≥ 2 (Tableau XXXIX).

Cette différence était statistiquement significative (**p = 0,01**).

**Tableau XXXIX : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon L'ECOG**

Réponse	ECOG < 2		ECOG ≥ 2		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>15</b>	<b>71,5 %</b>	<b>30</b>	<b>63,8 %</b>	
RMC	14	66,7	11	23,4	
RC	0	0	9	19,1	
RCu	0	0	4	8,5	
RP	1	4,8	6	12,8	<b>0,01</b>
<b>Échec total</b>	<b>6</b>	<b>28,5 %</b>	<b>17</b>	<b>36,2 %</b>	
Échec	2	9,5	5	10,6	
Progression	4	19	12	25,6	
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100 %</b>	<b>47</b>	<b>100 %</b>	

### 19.6.2.4 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les symptômes B

Les patients sans symptômes B présentaient un TRG plus élevé (70,9 %) contrairement aux patients présentant des symptômes B (63,6 %) (Tableau XL).

Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative (**p = 0,22**).

**Tableau XL : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les symptômes B**

Réponse	Sans symptômes B		Avec symptômes B		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>17</b>	<b>70,9 %</b>	<b>28</b>	<b>63,6 %</b>	
RMC	10	41,7	15	34,1	
RC	2	8,3	7	15,9	
RCu	1	4,2	3	6,8	
RP	4	16,7	3	6,8	<b>0,22</b>
<b>Échec total</b>	<b>7</b>	<b>29,1 %</b>	<b>16</b>	<b>36,4 %</b>	
Échec	0	0	7	15,9	
Progression	7	29,1	9	20,5	
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100 %</b>	<b>44</b>	<b>100 %</b>	

### 19.6.2.5 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Stade Ann Arbor

Le TRG était plus élevé chez les patients présentant des stades localisés atteignant 75 % contre 58,3 % chez ceux présentant des stades diffus (Tableau XLI).

Cette différence était statistiquement significative (**p = 0,03**).

**Tableau XLI :** Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Stade Ann Arbor

Réponse	Stade I-II		Stade III-IV		p
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>24</b>	<b>75 %</b>	<b>21</b>	<b>58,3 %</b>	
RMC	16	50	9	25	
RC	5	15,6	4	11,1	
RCu	0	0	4	11,1	
RP	3	9,4	4	11,1	<b>0,03</b>
<b>Échec total</b>	<b>8</b>	<b>25 %</b>	<b>15</b>	<b>41,7 %</b>	
Échec	3	9,4	4	11,1	
Progression	5	15,6	11	30,6	
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100 %</b>	<b>36</b>	<b>100 %</b>	

#### 19.6.2.6 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon la masse tumorale Bulky

Le TRG était de 68,5 % chez les patients sans masse bulky contre 63,5 % chez ceux présentant une masse bulky  $\geq 7,5$  cm (Tableau XLII).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,73$ ).

**Tableau XLII :** Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le Bulky

Réponse	Pas de Bulky		Bulky $\geq 7,5$ cm		p
	n	%	n	%	
<b>TRG</b>	<b>26</b>	<b>68,5 %</b>	<b>19</b>	<b>63,5 %</b>	
RMC	14	36,9	11	36,7	
RC	7	18,4	2	6,7	
RCu	2	5,3	2	6,7	
RP	3	7,9	4	13,4	<b>0,73</b>
<b>Échec total</b>	<b>12</b>	<b>31,5 %</b>	<b>11</b>	<b>36,5 %</b>	
Échec	3	7,9	4	13,4	
Progression	9	23,6	7	23,1	
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100 %</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>	

#### 19.6.2.7 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les localisations extra-ganglionnaires

Le TRG était plus élevé chez les patients présentant moins de deux localisations extra-ganglionnaires (73,2 %) comparé à ceux en présentant deux ou plus (55,5 %) (Tableau XLIII).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,29$ ).

**Tableau XLIII : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les localisations extra-ganglionnaires**

Réponse	Atteinte Extra-ganglionnaire < 2		Atteinte Extra-ganglionnaire ≥ 2		p
	n	%	n	%	
TRG	30	73,2 %	15	55,5 %	
RMC	17	41,5	8	29,6	
RC	7	17,1	2	7,4	
RCu	1	2,4	3	11,1	
RP	5	12,2	2	7,4	0,29
Échec total	11	26,8 %	12	44,5 %	
Échec	4	9,7	3	11,1	
Progression	7	17,1	9	33,4	
Total	41	100 %	27	100 %	

**19.6.2.8 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)**

Le TRG a été observé à 71,5 % dans le sous-groupe GCB contre 68,8 % dans le sous-groupe non-GCB (Tableau XLIV).

Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,04**).

**Tableau XLIV : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le phénotype moléculaire (GCB / non-GCB)**

Réponse	GCB		Non GCB		p
	n	%	n	%	
TRG	10	71,5 %	22	68,8 %	
RMC	4	28,6	9	28,1	
RC	3	21,4	6	18,8	
RCu	1	7,2	2	6,2	
RP	2	14,3	5	15,7	
Échec total	4	28,5 %	10	31,2 %	
Échec	1	7,2	1	3,1	0,04
Progression	3	21,3	9	28,1	
Total	14	100 %	32	100 %	

**19.6.2.9 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le taux de LDH**

Les patients présentant un taux de LDH normal présentaient un TRG plus élevé (73,4 %) comparé à ceux ayant un taux de LDH élevé (64,1 %) (Tableau XLV).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,58$ ).

**Tableau XLV :** Analyse des réponses thérapeutiques selon le taux de LDH

<b>Réponse</b>	<b>LDH normal</b>		<b>LDH élevé</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>TRG</b>	<b>11</b>	<b>73,4 %</b>	<b>34</b>	<b>64,1 %</b>	
RMC	8	53,4	17	32	
RC	2	13,3	7	13,2	
RCu	1	6,7	3	5,7	
RP	0	0	7	13,2	<b>0,58</b>
<b>Échec total</b>	<b>4</b>	<b>26,6 %</b>	<b>19</b>	<b>35,9 %</b>	
Échec	1	6,7	6	11,3	
Progression	3	19,9	13	24,6	
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100 %</b>	<b>53</b>	<b>100 %</b>	

### 19.6.3 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon les scores pronostiques

#### 19.6.3.1 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPI

Le TRG était de 71,5 % chez les patients présentant un IPI faible, 70 % dans le groupe à IPI intermédiaire-faible, 84,6 % dans le groupe à IPI intermédiaire-élevé et 54,8 % chez les patients à IPI élevé (Tableau XLVI).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,10$ ).

**Tableau XLVI :** Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPI

<b>Réponse</b>	<b>IPI</b>				<b>p</b>
	<b>Faible n (%)</b>	<b>Int-faible n (%)</b>	<b>Int-élevé n (%)</b>	<b>Élevé n (%)</b>	
<b>TRG</b>	<b>71,5 %</b>	<b>70 %</b>	<b>84,6 %</b>	<b>54,9 %</b>	
RMC	8 (57,3)	7 (70)	5 (38,4)	5 (16,2)	
RC	1 (7,1)	(0)	4 (30,8)	4 (12,9)	
RCu	0 (0)	(0)	0 (0)	4 (12,9)	
RP	1 (7,1)	0 (0)	2 (15,4)	4 (12,9)	<b>0,10</b>
<b>Échec total</b>	<b>28,5 %</b>	<b>30 %</b>	<b>15,4 %</b>	<b>45,1 %</b>	
Échec	1 (7,1)	1 (10)	1 (7,7)	4 (12,9)	
Progression	3 (21,4)	2 (20)	1 (7,7)	10 (32,2)	
<b>Total</b>	<b>14 (100 %)</b>	<b>10 (100 %)</b>	<b>13 (100 %)</b>	<b>31 (100 %)</b>	

#### 19.6.3.2 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score R-IPI

Le TRG était de 80 % dans le groupe très bon, 68,5 % dans le groupe bon et 63,6 % dans le groupe mauvais (Tableau XLVII).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,1$ ).

**Tableau XLVII :** Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score R-IPI

Réponse	R-IPI			p
	Très bon n (%)	Bon n (%)	Mauvais n (%)	
<b>TRG</b>	<b>80 %</b>	<b>68,5 %</b>	<b>63,6 %</b>	
RMC	4 (80)	11 (57.9)	10 (22.7)	
RC	0 (0)	1 (5.3)	8 (18.2)	
RCu	0 (0)	0 (0)	4 (9.1)	
RP	0 (0)	1 (5.3)	6 (13.6)	<b>0.1</b>
<b>Échec total</b>	<b>20 %</b>	<b>31,5 %</b>	<b>36,4 %</b>	
Échec	1 (20)	1 (5.3)	5 (11.4)	
Progression	0 (0)	5 (26.2)	11 (25)	
<b>Total</b>	<b>5 (100 %)</b>	<b>19 (100 %)</b>	<b>44 (100 %)</b>	

**19.6.3.3 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPIaa**

Le TRG était de 80 % chez les patients présentant un IPIaa faible, 50 % dans le groupe intermédiaire-faible et 12,5 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 54,5 % dans le groupe élevé (Tableau XLVIII).

La différence observée entre ces groupes n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,30$ ).

**Tableau XLVIII :** Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score IPIaa

Réponse	IPI aa				p
	Faible n (%)	Int-faible n (%)	Int-élévé n (%)	Élevé n (%)	
<b>TRG</b>	<b>80 %</b>	<b>50 %</b>	<b>12,5 %</b>	<b>54,5 %</b>	
RMC	4 (80)	0 (0)	1 (12,5)	1 (9,1)	
RC	0 (0)	1 (25)	0 (0)	3 (27,2)	
RCu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
RP	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (9,1)	<b>0.30</b>
<b>Échec total</b>	<b>20 %</b>	<b>50 %</b>	<b>87,5 %</b>	<b>45,5 %</b>	
Échec	1 (20)	2 (50)	0 (0)	1 (9,1)	
Progression	0 (0)	0 (0)	7 (87,5)	4 (36,4)	
<b>Total</b>	<b>5 (100 %)</b>	<b>4 (100 %)</b>	<b>8 (100 %)</b>	<b>11 (100 %)</b>	

**19.6.3.4 Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score NCCN IPI**

Le TRG est de 57,2 % dans le groupe faible, 81,25 % dans le groupe intermédiaire-faible, 61,6 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 63,1 % dans le groupe élevé (Tableau XLIX).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,51$ ).

**Tableau XLIX : Répartition et analyse des réponses thérapeutiques selon le score NCCN IPI**

<b>Réponse</b>	<b>NCCN - IPI</b>				<b>p</b>
	<b>Faible n (%)</b>	<b>Int-faible n (%)</b>	<b>Int-élevé n (%)</b>	<b>Élevé n (%)</b>	
<b>TRG</b>	<b>57,2 %</b>	<b>81,25 %</b>	<b>61,6 %</b>	<b>63,1 %</b>	
RMC	2 (28,6)	13 (81,25)	8 (30,8)	2 (10,5)	
RC	1 (14,3)	0 (0)	5 (19,3)	3 (15,8)	
RCu	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	2 (10,5)	
RP	1 (14,3)	0 (0)	1 (3,8)	5 (26,3)	<b>0,51</b>
<b>Échec total</b>	<b>42,8 %</b>	<b>18,75 %</b>	<b>38,4 %</b>	<b>36,9 %</b>	
Échec	1 (14,3)	0 (0)	6 (23)	0 (0)	
Progression	2 (28,5)	3 (18,75)	4 (15,4)	7 (36,9)	
<b>Total</b>	<b>7 (100 %)</b>	<b>16 (100 %)</b>	<b>26 (100 %)</b>	<b>19 (100 %)</b>	

## 19.7 DEVENIR DES PATIENTS

Le délai moyen de suivi était de 14,3 mois avec des extrêmes allant de 3 à 27 mois. Parmi les 68 patients éligibles à l'évaluation des résultats thérapeutiques, 16 pts (21,6 %) sont décédés au cours du suivi, 3 pts (4 %) ont présenté une rechute et un patient (1,35 %) a été perdu de vue après trois cures du protocole R-CHOP21.

### 19.7.1 Traitement de rattrapage et devenir des patients en échec thérapeutique au R-CHOP 21

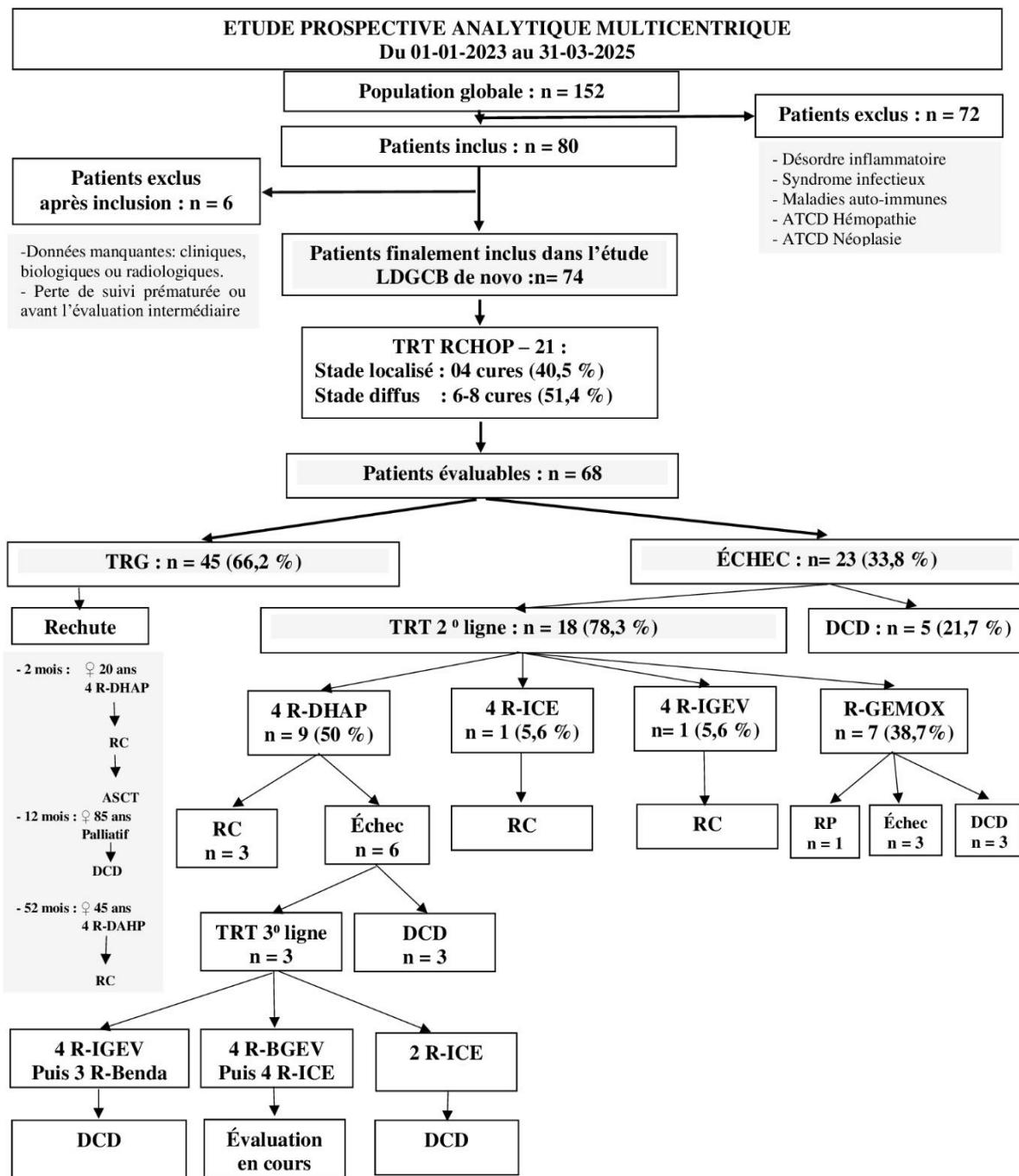
Parmi les patients ayant présenté un échec au protocole R-CHOP21, 18 pts ont bénéficié d'un traitement de rattrapage. 9 pts (50%) ont reçu le protocole R-DHAP et 7 pts (38,9 %) ont été traités par R-GEMOX.

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau L).

Le flow chart ci-dessous illustre le profil évolutif des patients ainsi que leur réponse aux différentes lignes de traitement (Figure 31).

**Tableau L :** Les caractéristiques clinico-biologiques des patients en échec au protocole R-CHOP 21

Nº	Sexe	Âge	Stade	NLR	PLR	LMR	IPI	TRT 2 <sup>ème</sup> ligne	Évalua- tion	SG mois	DCD
<b>1</b>	F	20	I	1,06	237,8	9,91	Faible	R-DHAP	RC (ASCT)	22	non
<b>2</b>	H	26	III	3,92	156,1	1,93	Faible	R-IGEV	RC	27	non
<b>3</b>	H	30	IV	2,57	124,6	3,67	Int- faible	R-ICE	RMC	22	non
<b>4</b>	H	30	II	1,76	213,6	4,10	Faible	R-DHAP	RMC	16	non
<b>5</b>	H	31	IV	4,21	230	1,75	Élevé	R-DHAP	Échec	11	oui
<b>6</b>	H	49	IV	0,67	42,5	5,6	Faible	R-DHAP	RC	27	non
<b>7</b>	H	54	I	3,70	197,1	4,04	Int- faible	R-DHAP	Échec	20	oui
<b>9</b>	F	57	III	4,9	362,5	2,19	Élevé	R-DHAP	Échec	7	oui
<b>10</b>	F	62	IV	5,44	231,1	6	Élevé	R- GEMOX	Échec	7	non
<b>11</b>	H	64	II	3,18	112,7	11	Élevé	R-DHAP	Échec	13	non
<b>12</b>	F	69	IV	10,21	568,9	1,68	Élevé	R- GEMOX	Échec	11	non
<b>13</b>	H	69	IV	4,77	345,4	2,24	Élevé	R- GEMOX	Échec	11	oui
<b>14</b>	F	74	II	1,27	60,17	3,89	Élevé	R-DHAP	Échec	6	oui
<b>15</b>	F	75	III	2,22	117,5	2,07	Élevé	R- GEMOX	Échec	9	non
<b>16</b>	H	79	IV	2,96	206,0	3,22	Élevé	R- GEMOX	Échec	11	non
<b>17</b>	H	80	II	2,41	88,57	2,66	Élevé	R- GEMOX	Échec	16	oui
<b>18</b>	H	94	IV	4,75	223,7	8	Élevé	R- GEMOX	Échec	10	oui

**Figure 31 :** Flow chart du devenir des patients de l'étude

### 19.7.2 Rechutes et caractéristiques clinico-biologiques de patients

Dans notre étude, trois cas de rechute ont été observés chez des patientes ayant initialement présenté une réponse au protocole R-CHOP21. Les rechutes sont survenues à des délais variables : à 2 mois, 8 mois et 12 mois après la fin du traitement.

Les caractéristiques clinico-biologiques et le profil évolutif de ces trois patientes sont détaillés dans le tableau suivant. (Tableau LI).

**Tableau LI :** Rechutes et caractéristiques clinico-biologiques de patients

Caractéristiques	Patiante 1	Patiante 2	Patiante 3
Âge au diagnostic (ans)	20	52	85
Sexe	féminin	féminin	féminin
ECOG	2	3	3
Symptômes B	-	+	-
Stade Ann Arbor	I X	III X	III
Bulky	≥ 7,5 cm	≥ 10 cm	-
Atteinte extra ganglionnaire	-	-	Sphère ORL
LDH élevée	-	+	+
Sous-type moléculaire	Non-GCB	Non-GCB	Non-GCB
IPI	Faible : 1	Intermédiaire élevé : 3	Élevé : 4
RIPI	Bon : 1	Mauvais : 3	Mauvais : 4
IPI aa	Intermédiaire faible : 1	Élevé : 3	.
IPI NCCN	Faible : 1	Intermédiaire élevé : 5	Élevé : 6
NLR	1,06	6,28	6,23
PLR	237	644	151
LMR	9,91	1	3,25
Traitemen 1 <sup>re</sup> ligne	4 RCHOP+2R +RTE	6 RCHOP+2R	6 RminiCHOP
Évaluation intermédiaire	RP > 50 %	RP > 75 %	RP > 75 %
Évaluation finale	RP > 50 %	RP > 75 %	RP > 75 %
Délai de rechute (mois)	2	8	12
TRT de rattrapage	4 R-DHAP	4 R-DHAP	palliatif
Évolution	RC puis ASCT	RC	décédée
Délai de suivi (mois)	22	27	20
Décès	non	non	oui

### 19.7.3 Décès et analyse des causes de décès

Parmi les 74 patients inclus dans notre étude, 16 sont décédés (21,6 %) principalement en lien avec un lymphome réfractaire ou une progression de la maladie.

Les caractéristiques clinico-biologiques de ces patients ainsi que les causes de leur décès sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau LII).

**Tableau LII :** Caractéristiques clinico-biologiques des patients décédés et causes de décès

N°	Âge au dg	Stade	NLR	PLR	LMR	SSP mois	SG mois	Cause du décès
1	85	IV	6,23	150	3,25	18	20	Lymphome en rechute
2	54	I	3,7	197,1	4,04	6	20	Lymphome réfractaire
3	83	II	4,84	122,9	1,21	5	16	Mort subite probable par rupture d'anévrisme de l'aorte (après R-CHOP5, en RC)
4	80	II	2,41	88,57	2,66	4	16	Lymphome réfractaire
5	34	I	11,83	637,3	0,71	4	14	Lymphome réfractaire
6	31	IV	4,21	230	1,75	5	11	Lymphome réfractaire
7	69	IV	4,77	345,4	2,24	3	11	Lymphome réfractaire
8	88	IV	2,86	305,4	2,64	6	10	Lymphome en progression (1 ligne de traitement)
9	94	IV	4,75	223,7	8	5	10	Lymphome réfractaire
10	75	IV	5,1	245,7	1,19	5	9	Lymphome en progression (1 ligne), pneumopathie hypoxémiantre
11	57	III	4,9	326,5	2,19	4	7	Lymphome réfractaire
12	74	II	1,27	60,1	3,89	4	6	Lymphome en échec (1 ligne de traitement)
13	86	II	10,6	708,3	6	5	6	Lymphome en progression (1 ligne de traitement)
14	50	IV	3,62	27,22	7	4	4	IRA après C2, pneumopathie hypoxémiantre, syndrome de lyse tumorale
15	51	IV	4,23	285,7	0,48	5	5	Lymphome en échec primaire
16	64	IV	16,97	832,5	3,07	3	3	Toxicité hématologique de grade IV après R-CHOP1

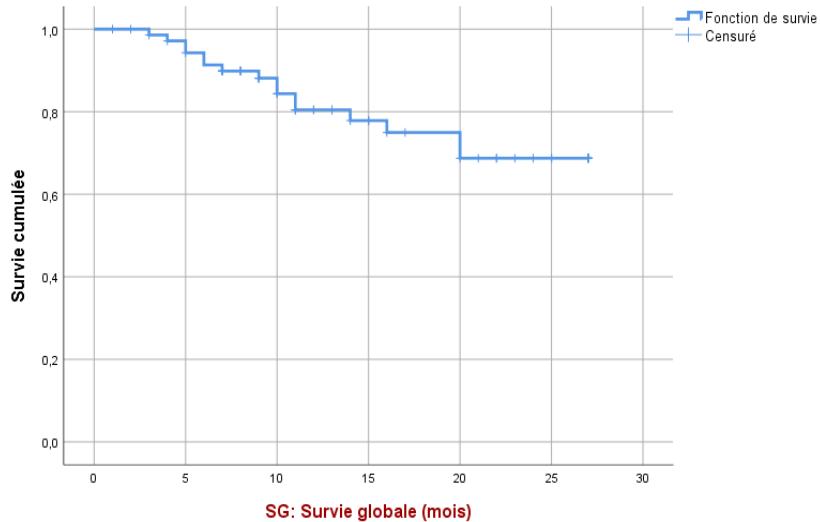
## 19.8 ÉVALUATION DES SURVIES (SG, SSP)

### 19.8.1 Évaluation de la survie globale (SG)

Dans notre étude, la SG des patients variait de 3 à 27 mois. La SG moyenne estimée était de  $22,11 \pm 1,06$  mois (IC 95 % : 20,04 - 24,18).

Le dernier décès observé au cours du suivi est survenu au 20<sup>e</sup> mois.

La SG à 27 mois était de 78,1 % (Figure 32).



**Figure 32 :** La survie globale (SG)

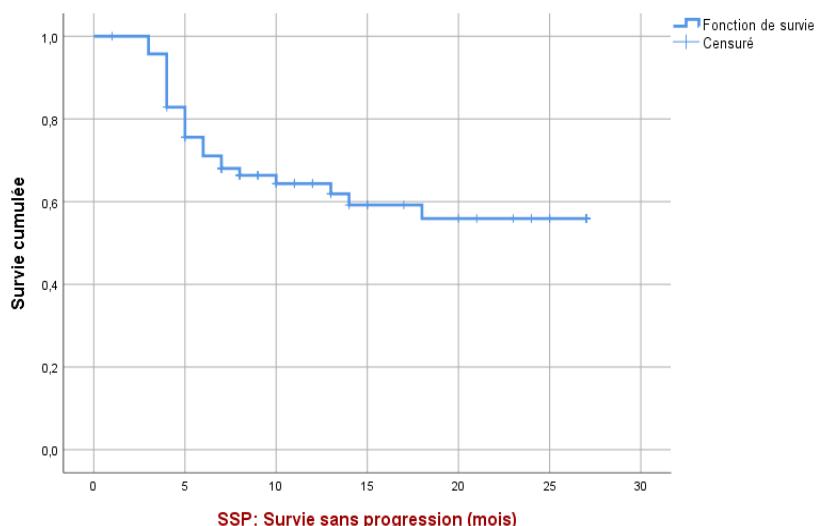
#### 19.8.2 Évaluation de la survie sans progression (SSP)

La SSP dans notre étude variait de 3 à 27 mois.

La SSP moyenne estimée était de  $18,21 \pm 1,31$  mois (IC 95 % : 15,63 - 20,78).

Au total, 27 événements ont été recensés au cours du suivi des patients.

La SSP à 27 mois était de 62 % (Figure 33).



**Figure 33 :** La survie sans progression (SSP)

## 19.9 ANALYSE DES SURVIES (SG, SSP)

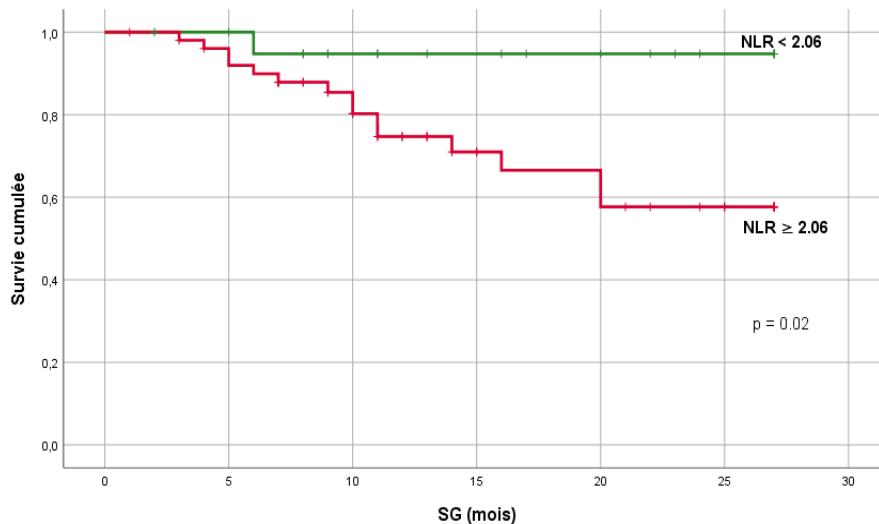
La SG et la SSP ont été analysées globalement en fonction des paramètres clinico-biologiques, des scores pronostiques et des réponses thérapeutiques ainsi que de manière stratifiée selon les seuils définis pour les ratios hématimétriques afin d'en évaluer l'impact pronostique sur la survie.

### 19.9.1 Analyse de la SG et la SSP selon les ratios hématimétriques

#### 19.9.1.1 Analyse de la SG selon le NLR

L'analyse de la SG en fonction du NLR montre que les patients ayant un NLR  $\geq 2,06$  présentent une SG moyenne de 20,53 mois avec un taux de SG de 71,2 % tandis que ceux ayant un NLR < 2,06 ont une SG moyenne de 25,89 mois avec un taux de SG de 95,2 % (Figure 34).

Cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,02$ ) avec un **OR de 7,11 (IC 95 % : 1.93 - 23.93)**.

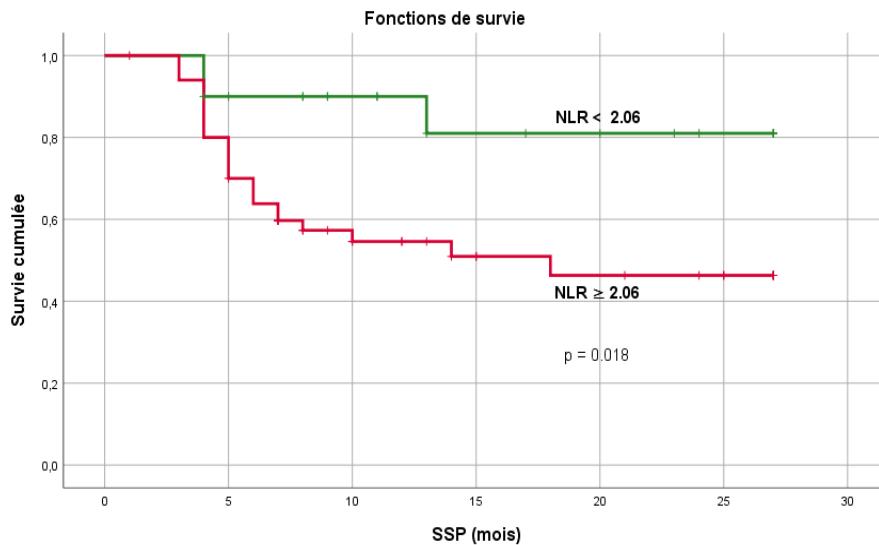


**Figure 34 :** La survie globale selon le NLR

#### 19.9.1.2 Analyse de la SSP selon le NLR

Les patients ayant un NLR  $\geq 2.06$  ont une SSP moyenne de 16,21 mois avec un taux de SSP de 52,9 % tandis que ceux ayant un NLR < 2.06 ont une SSP moyenne de 23,44 mois avec un taux de SSP de 85% (Figure 35).

Cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,018$ ) avec un **OR de 3,72 (IC 95 % : 1.12 - 12,38)**.

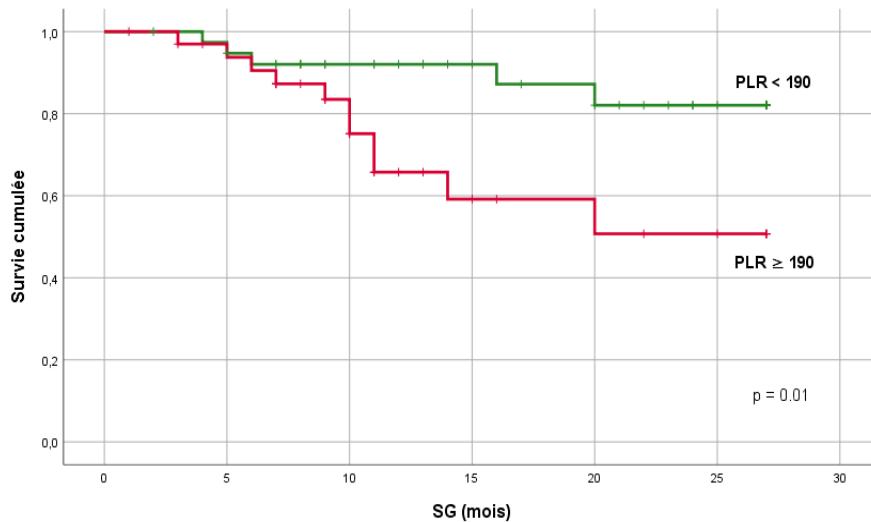


**Figure 35 :** La survie sans progression selon le NLR

#### 19.9.1.3 Analyse de la SG selon le PLR

L'analyse de la SG en fonction du PLR montre que les patients ayant un PLR < 190 présentent une SG moyenne de 24,35 mois avec un taux de SG de 87,2 % tandis que ceux avec un PLR ≥ 190 ont une SG moyenne de 19,18 mois avec un taux de SG de 67,9 % (Figure 36).

Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,01**) avec un **OR de 3,36 (IC 95 % : 1,15 – 9,77)**.

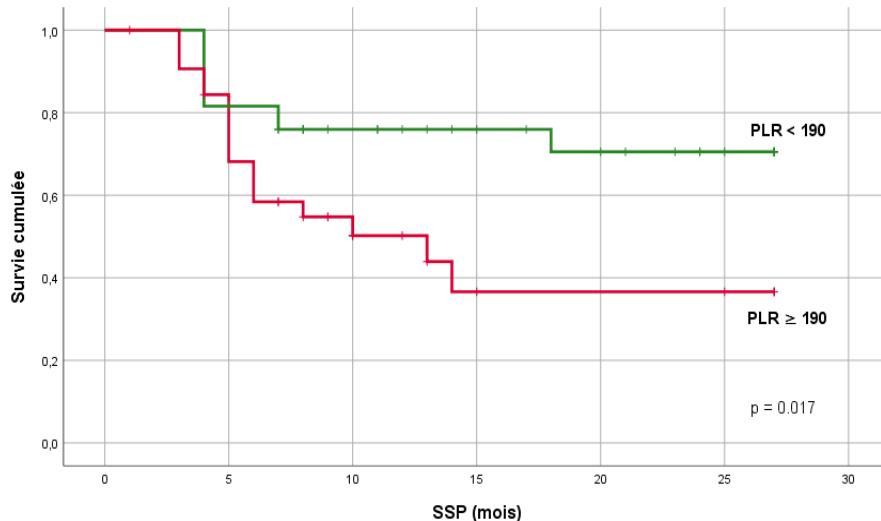


**Figure 36 :** La survie globale selon le PLR

### 19.9.2 Analyse de la SSP selon le PLR

L'analyse de la SSP en fonction du PLR montre que les patients ayant un PLR < 190 ont une SSP moyenne de 21,15 mois avec un taux de SSP de 73,4 % tandis que ceux ayant un PLR  $\geq$  190 ont une SSP moyenne de 14,39 mois avec un taux de SSP de 52,9 % (Figure 37).

Cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,017$ ) avec un **OR de 2,46 (IC 95 % : 1,20 – 5,41)**.

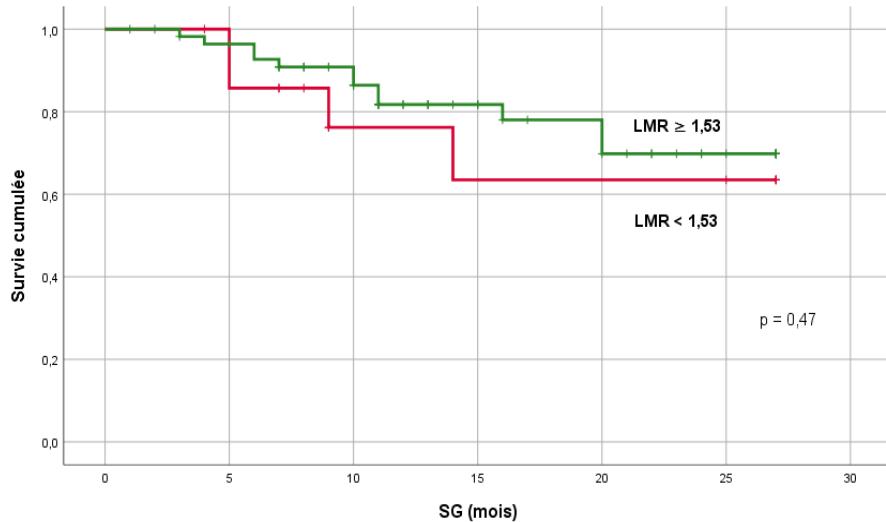


**Figure 37 :** La survie sans progression selon le PLR

### 19.9.3 Analyse de la SG selon le LMR

L'analyse de la SG en fonction du LMR révèle que les patients ayant un LMR < 1,53 présentent une SG moyenne de 20,49 mois avec un taux de SG de 73,3 % tandis que ceux ayant un LMR  $\geq 1,53$  ont une SG moyenne de 22,52 mois avec un taux de SG de 79,3 % (Figure 38).

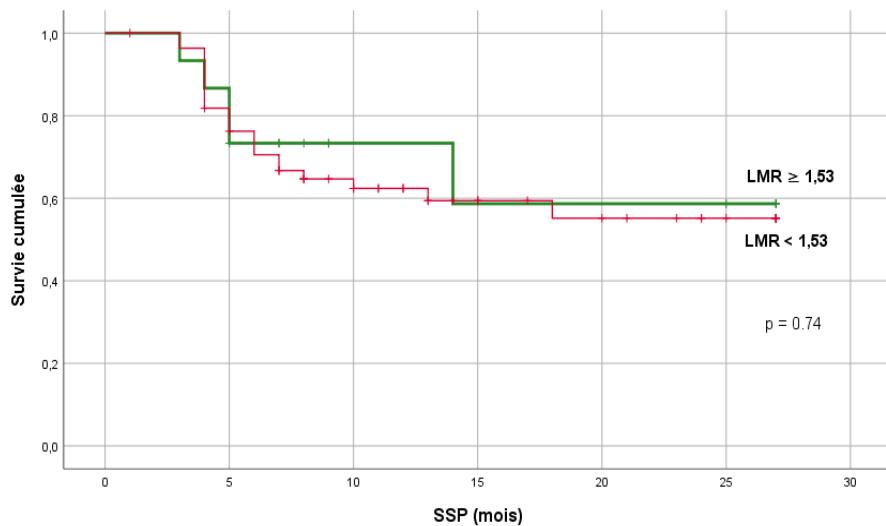
Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,47$ ) avec un OR de 0,66 (IC 95 % : 0,21 – 2,07).



**Figure 38 :** La survie globale selon le LMR

#### 19.9.4 Analyse de la SSP selon le LMR

L'analyse de la SSP en fonction du LMR relève que les patients ayant un  $LMR < 1,53$  ont une SSP moyenne de 19,02 mois avec un taux de SSP de 66,7 % tandis que ceux ayant un  $LMR \geq 1,53$  présentent une SSP moyenne de 18,01 mois avec un taux de SSP de 60,7 % (Figure 39). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,74$ ) avec un OR de 1,16 (IC 95 % : 0,44 – 3,09).

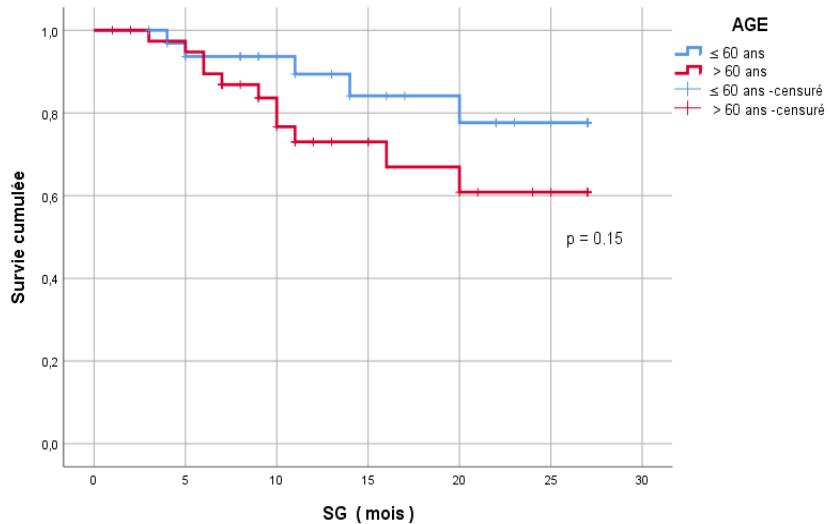


**Figure 39 :** La survie sans progression selon le LMR

## 19.9.5 Analyse de la SG et la SSP selon les paramètres clinico-biologiques des patients et stratifiées par les ratios hématimétriques

### 19.9.5.1 Analyse de la SG selon l'âge

La SG moyenne était de 23,75 mois chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un taux de SG estimé à 84,8 % contre 20,71 mois (SG : 72,5 %) chez les patients de plus de 60 ans (Figure 40). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,15$ ).

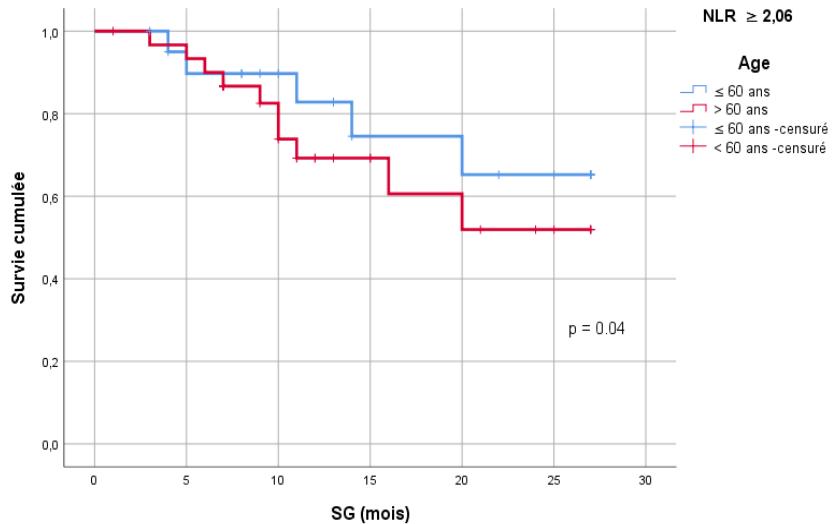


**Figure 40 :** Survie globale selon l'âge

### Pour les ratios hématimétriques

**Selon le NLR :** Parmi les patients ayant un NLR  $\geq 2,06$ , la SG moyenne était estimée à 21,85 mois pour les patients de moins de 60 ans ( $n = 21$ , 39,6 %) avec un taux de SG estimé à 67,7% contre 19,58 mois chez les patients de plus de 60 ans ( $n = 32$ , 60,4 %) avec un taux de SG de 76,2 % (Figure 41).

Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,04**).

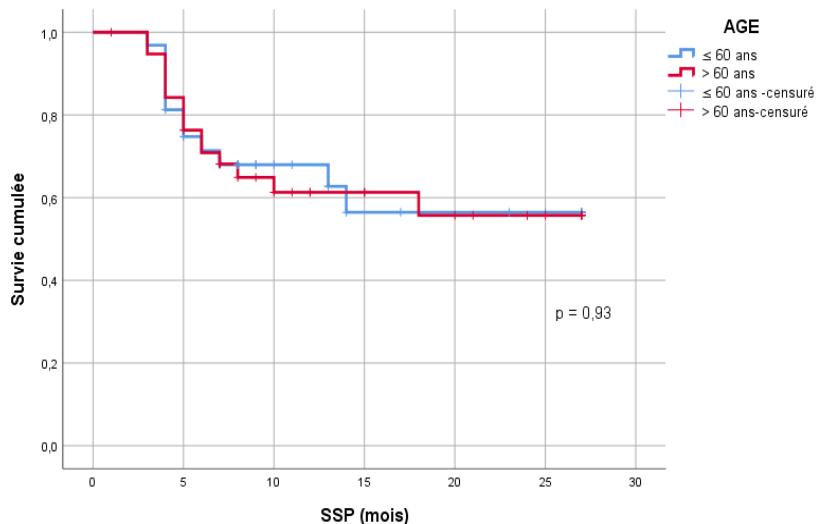


**Figure 41 :** Survie globale selon l'âge ( $NLR \geq 2,06$ )

#### 19.9.5.2 Analyse de la SSP selon l'âge

La SSP moyenne était de 18,28 mois chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un taux de SSP estimé à 62,5 % contre 18,15 mois (SSP : 61,5 %) chez les patients de plus de 60 ans (Figure 42).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,93$ ).



**Figure 42 :** Survie sans progression selon l'âge

L'analyse des survies selon l'âge ( $> 60$  ans ou  $\leq 60$  ans) et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LIII).

**Tableau LIII :** La SG et la SSP selon l'âge et stratifiées par les ratios hématimétriques

Age ans	NLR									
	< 2.06		$\geq 2.06$							
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p	
$\leq 60$	12	22.94	0.81	100%	0.24	21	15.75	0.79	21.85	<b>0.04</b>
$> 60$	9	24.12		88.9%		32	16.42		19.58	

Age ans	PLR									
	< 190		$\geq 190$							
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
$\leq 60$	20	21.33	0.92	25.85	0.14	13	12.41	0.68	20.29	0.54
$> 60$	19	21.10		22.83		22	15.59		18.86	

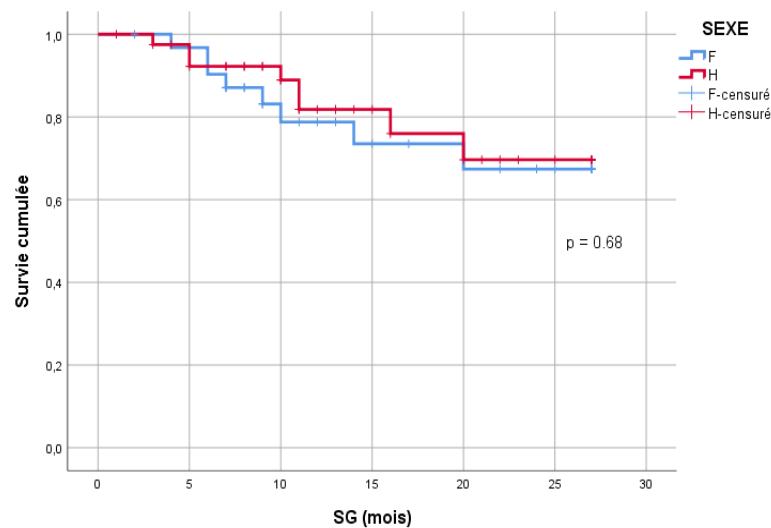
Age ans	LMR									
	< 1,53		$\geq 1,53$							
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
$\leq 60$	8	15.66	0.18	21.07	0.81	25	19.32	0.43	24.55	0.11
$> 60$	8	23.85		20		33	17.16		20.86	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.5.3 Analyse de la SG selon le sexe

La SG moyenne chez les hommes était de 22,45 mois avec un taux de SG estimé à 80,5 %, contre 21,69 mois chez les femmes avec un taux de SG estimé à 75 % (Figure 43).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,68$ ).



**Figure 43 :** Survie globale selon le sexe

#### 19.9.5.4 Analyse de la SSP selon le sexe

La SSP moyenne était de 18,69 mois chez les hommes avec un taux de SSP estimé à 65 %, contre 18,13 mois chez les femmes avec un taux de SSP de 61,5% (Figure 44).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,98$ ).

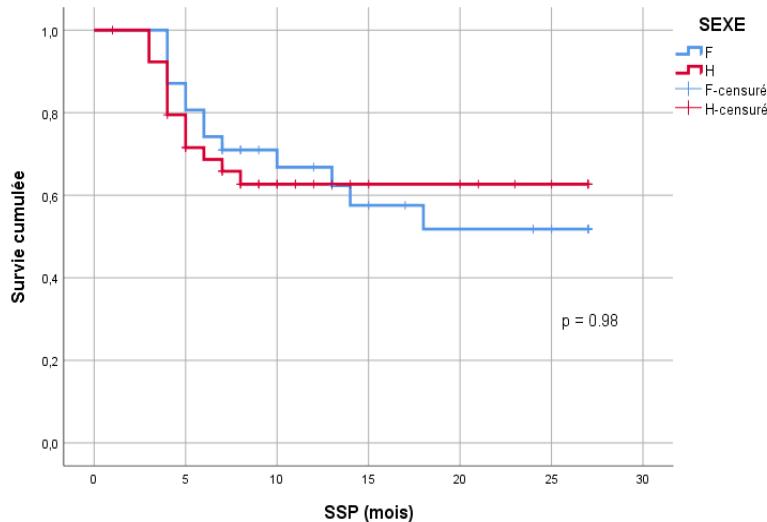


Figure 44 : Survie sans progression selon le sexe

L'analyse des survies selon le sexe et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LIV).

Tableau LIV : La SG et la SSP selon le sexe et stratifiées par les ratios hématimétriques

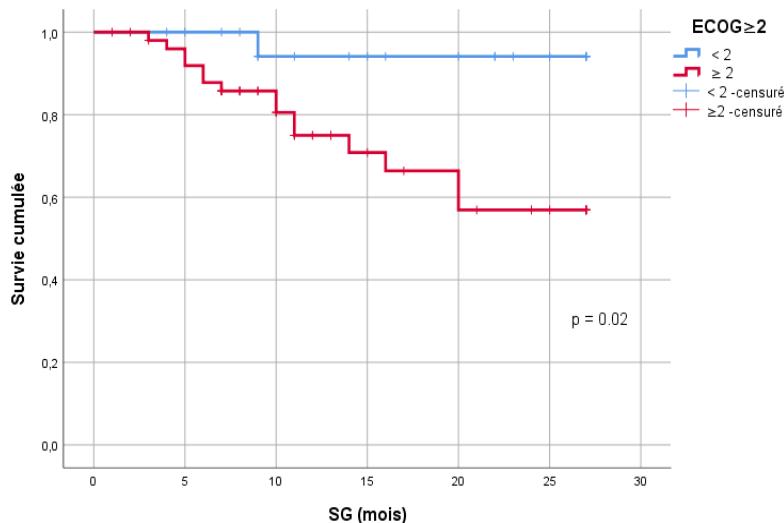
Sexe	NLR					PLR					LMR				
	< 2.06		≥ 2.06			< 190		≥ 190			< 1,53		≥ 1,53		
Sexe	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
H	10	24.7	0.71	100%	0.34	32	16.78	0.98	20.86	0.69	32	17.83	0.63	22.77	0.73
F	11	22.9		90.9%		21	15.97		20.02		13	12.10		18.65	
Sexe	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
H	20	20.09	0.50	24.85	0.92	22	17.15	0.38	19.22	0.81	32	17.83	0.63	22.77	0.73
F	19	22.39		23.77		13	12.10		18.65		26	18.72		22.15	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

### 19.9.5.5 Analyse de la SG selon le score ECOG

La SG moyenne était estimée à 25,94 mois chez les patients ayant un score ECOG < 2 avec un taux de SG de 95,2 % contre 20,42 mois chez ceux ayant un score ECOG  $\geq 2$  avec un taux de SG de 71,2 % (Figure 45).

La différence entre ces deux groupes est statistiquement significative (**p = 0,02**).

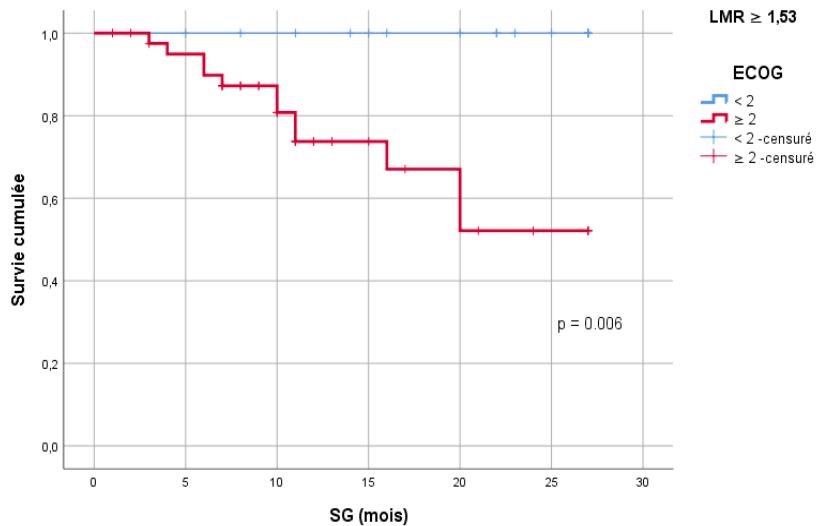


**Figure 45 :** La survie globale selon le score ECOG

### Pour les ratios hématimétriques

**Selon le LMR :** Parmi les patients ayant un LMR  $\geq 1,53$ , la SG était de 100 % chez ceux présentant un score ECOG < 2 ( $n = 16$ , 27,6 %) contre 71,4 % chez ceux avec un score ECOG  $\geq 2$  ( $n = 42$ , 72,4 %) (Figure 46).

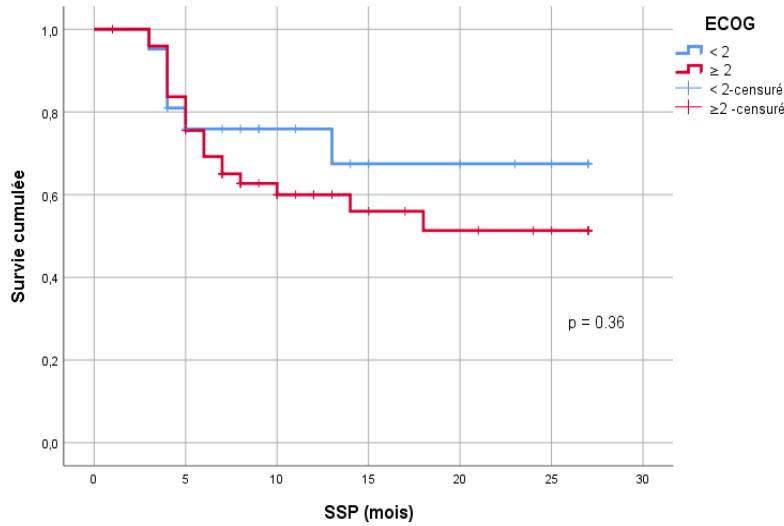
Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,006**).



**Figure 46 :** La survie globale selon le score ECOG (LMR  $\geq 1,53$ )

#### 19.9.5.6 Analyse de la SSP selon le score ECOG

La moyenne de la SSP est de 20,27 mois pour le groupe (ECOG< 2) avec un taux de SSP estimé à 71,4 % versus 17,40 mois pour le groupe (ECOG  $\geq 2$ ) avec un taux de SSP de 58% (Figure 47). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,36$ ).



**Figure 47 :** La survie sans progression selon le score ECOG

L'analyse des survies selon l'ECOG (< 2 ou  $\geq 2$ ) et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LV).

**Tableau LV :** La SG et la SSP selon le score ECOG et stratifiées par les ratios hématimétriques

ECOG	NLR									
	< 2.06					$\geq 2.06$				
	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
< 2	10	22.18	0.55	100%	0.34	11	18.63	0.56	24.75	0.13
$\geq 2$	11	24.70		90.9%		42	15.59		19.42	

ECOG	PLR									
	< 190					$\geq 190$				
	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
< 2	13	21.69	0.79	100%	0.07	8	17.38	0.42	24.42	0.19
$\geq 2$	26	20.88		80.0%		27	13.50		17.66	

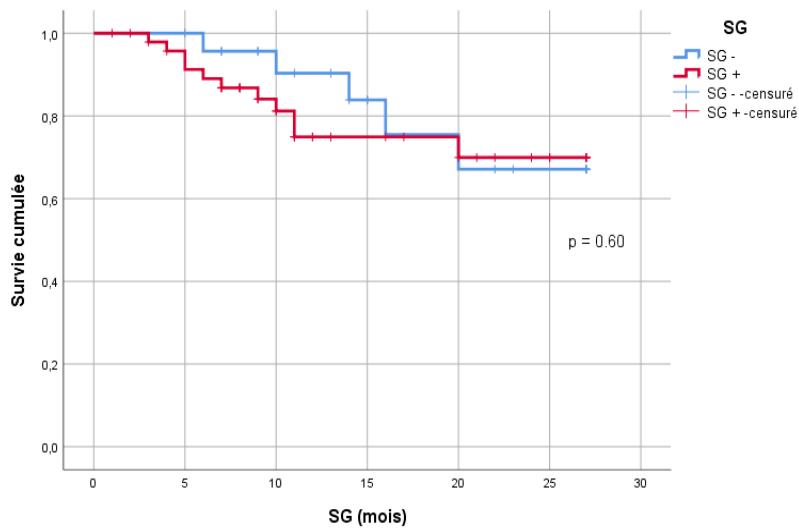
  

ECOG	LMR									
	< 1,53					$\geq 1,53$				
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG	p
< 2	5	7	0.35	9	0.90	16	21.42	0.18	100%	<b>0.006</b>
$\geq 2$	11	20.42		20.86		42	16.77		71.4%	

\*Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.5.7 Analyse de la SG selon les symptômes B

Les patients ne présentant pas de signes généraux avaient une SG moyenne de 22,83 mois avec un taux de SG estimé à 79,2 % contre 21,76 mois (SG : 77,6 %) chez ceux présentant des signes généraux (Figure : 48). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,60$ ).

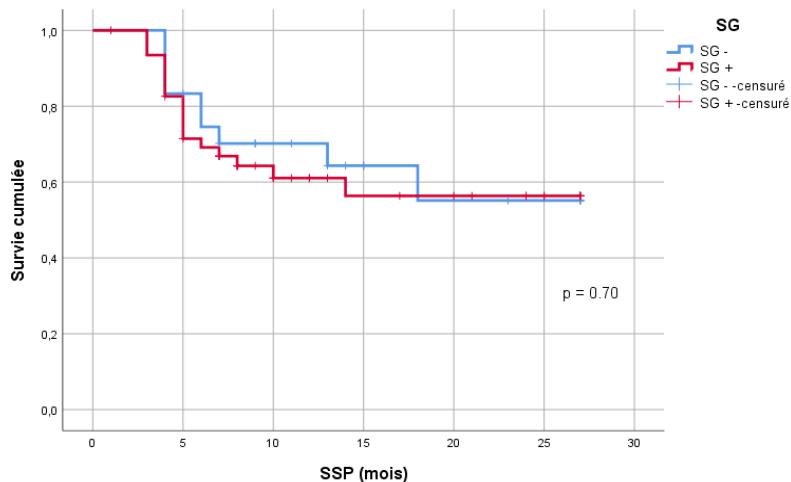


**Figure 48 :** Survie globale selon les symptômes B

### 19.9.5.8 Analyse de la SSP selon les symptômes B

Les patients ne présentant pas de signes généraux avaient une SSP moyenne de 18,80 mois avec un taux de SSP estimé à 62,5 % contre 17,88 mois (SSP : 61,7 %) chez ceux présentant des signes généraux (Figure 49).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,70$ ).



**Figure 49 :** Survie sans progression selon les symptômes B

L'analyse des survies selon les symptômes B et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LVI).

**Tableau LVI :** La SG et la SSP selon les symptômes B et stratifiées par les ratios hématimétriques

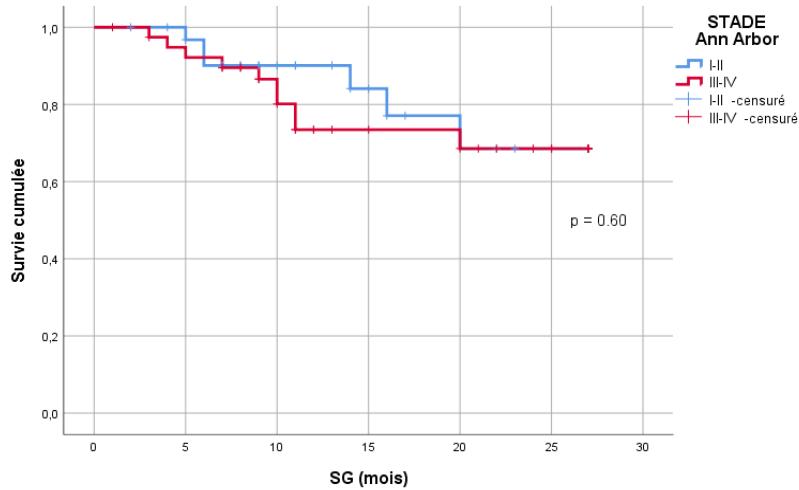
Symptômes B	NLR									
	< 2.06				≥ 2.06					
	n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
Absents	11	72.7%	0.12	90.9%	0.34	13	16.84	0.67	20.29	0.88
Présents	10	100%		100%		40	15.8		20.55	
Symptômes B	PLR									
	< 190				≥ 190					
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
Absents	18	20.98	0.88	23.88	0.58	6	9.66	0.71	17	0.85
Présents	21	21.33		24.75		29	14.93		19.32	
Symptômes B	LMR									
	< 1,53				≥ 1,53					
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
Absents	2	6.5	0.34	14	0.65	22	19.2	0.47	23.43	0.51
Présents	14	19.76		21.19		36	17.38		21.97	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

### 19.9.5.9 Analyse de la SG selon le Stade Ann Arbor

Chez les patients au stade localisé, la SG moyenne était de 22,73 mois avec un taux de SG estimé à 81,8 % contre 21,63 mois (SG : 75 %) chez ceux au stade diffus (Figure 50).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,60$ ).

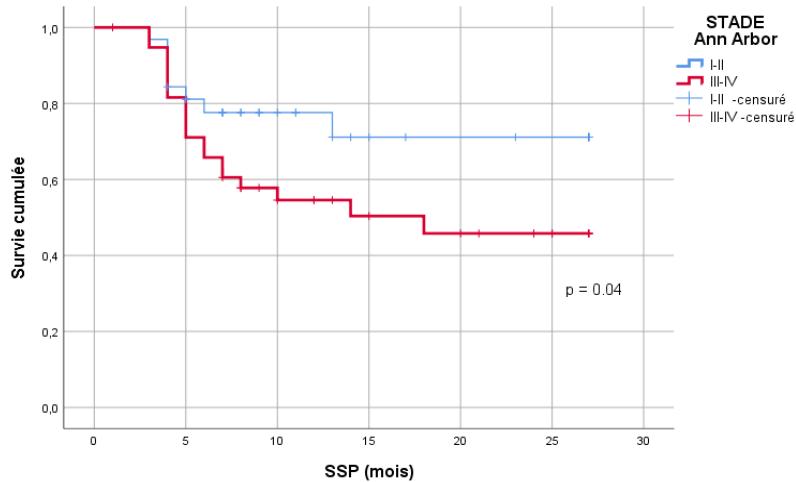


**Figure 50 :** Survie globale selon le stade Ann Arbor

### 19.9.5.10 Analyse de la SSP selon le Stade Ann Arbor

Parmi les patients au stade localisé, la SSP moyenne était de 21,01 mois avec un taux de SSP estimé à 75% contre 16,21 mois (SSP : 51,3 %) ceux au stade diffus (Figure 51).

Cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,04$ ).

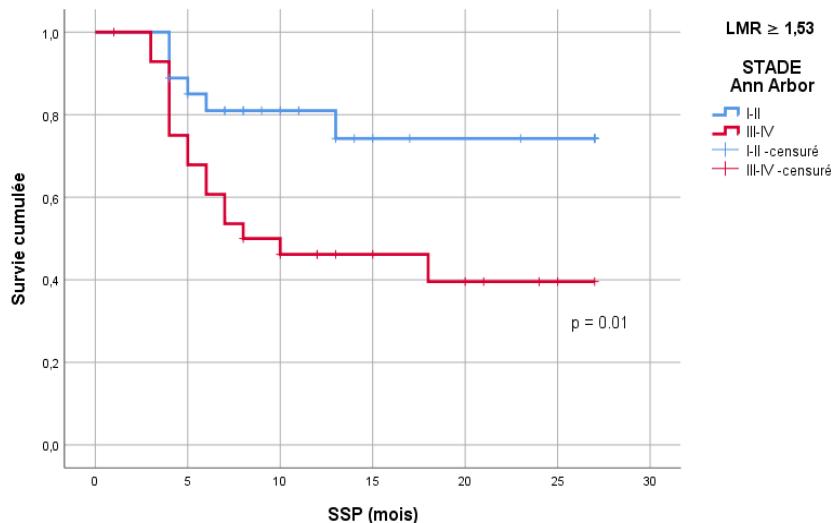


**Figure 51 :** La survie sans progression selon le stade Ann Arbor

### Pour les ratios hématimétriques

**Selon le LMR :** Parmi les patients ayant un LMR  $\geq 1,53$ , les patients au stade localisé ( $n = 28$ , 48,3 %), la SSP moyenne était de 21,97 mois contre 14,75 mois chez ceux au stade diffus ( $n = 30$ , 51,7%) (Figure 52).

Cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,01$ ).



**Figure 52 :** La survie sans progression selon le stade Ann Arbor ( $LMR \geq 1,53$ )

L'analyse des survies selon les stades Ann Arbor (localisé vs diffus) et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LVII).

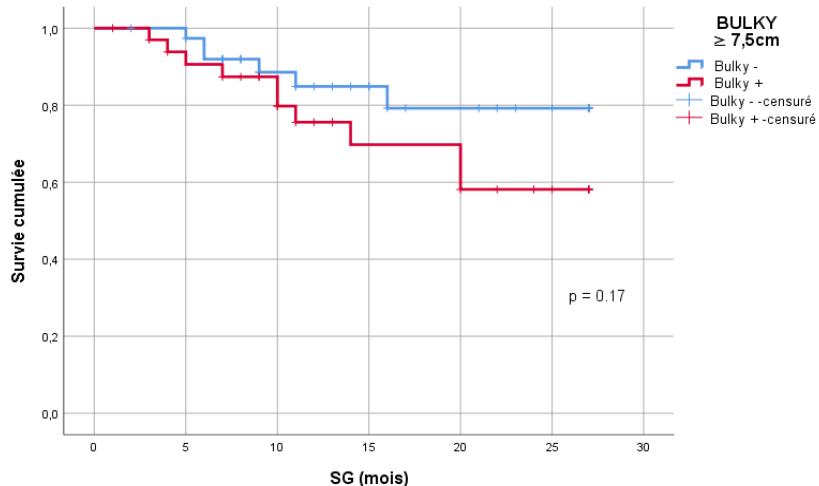
**Tableau LVII :** La SG et la SSP selon le stade Ann Arbor et stratifiées par les ratios

Stade Ann Arbor	NLR									
	< 2.06				$\geq 2.06$					
	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
I-II	9	23.86	0.67	93.8%	0.55	18	18.88	0.46	19.13	0.72
III-IV	12	20		100%		35	15.35		20.92	
Stade Ann Arbor	PLR									
	< 190				$\geq 190$					
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
I-II	20	23.36	0.20	23.44	0.51	14	16.58	0.38	21.48	0.37
III-IV	19	19.28		25.18		21	13.06		18.37	
Stade Ann Arbor	LMR									
	< 1,53				$\geq 1,53$					
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
I-II	6	6.8	0.28	11.75	0.21	28	21,7	<b>0,01</b>	23,88	0,27
III-IV	10	20.52		22.48		30	14,75		21,37	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

### 19.9.5.11 Analyse de la SG selon la masse tumorale bulky

La SG moyenne était estimée à 23,45 mois chez les patients sans bulky avec un taux de SG de 84,6 % contre 20,66 mois (SG : 70,6 %) chez les patients présentant un bulky  $\geq 7,5$  cm (Figure 53). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,17$ ).

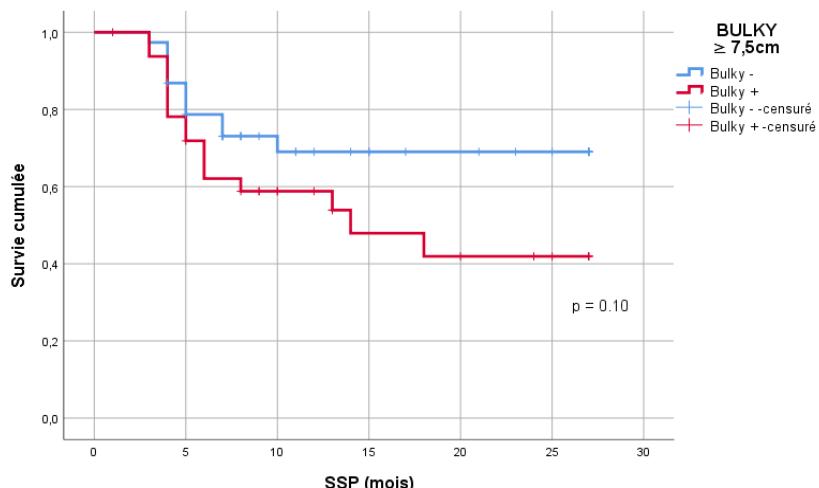


**Figure 53 :** La survie globale selon la masse tumorale bulky  $\geq 7,5$  cm

### 19.9.5.12 Analyse de la SSP selon la masse tumorale bulky

La SSP moyenne était de 20,34 mois chez les patients sans bulky avec un taux de SSP estimé à 71,1 % contre 15,84 mois (SSP : 51,5 %) chez ceux avec un bulky  $\geq 7,5$  cm (Figure 54).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,10$ ).



**Figure 54 :** La survie sans progression selon la masse tumorale bulky  $\geq 7,5$  cm

L'analyse des survies selon la masse tumorale bulky et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LVIII).

**Tableau LVIII :** La SG et la SSP selon la masse tumorale bulky  $\geq 7,5$  cm et stratifiées par les ratios hématimétriques

Bulky $\geq 7,5$ cm	NLR									
	< 2.06					$\geq 2.06$				
	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
non	15	23.71	0.10	93.3%	0.49	24	18.53	0.17	21.94	0.29
oui	6	21.25		100%		29	14.14		19.3	

Bulky $\geq 7,5$ cm	PLR									
	< 190					$\geq 190$				
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
non	25	21.41	0.10	25.13	0.33	14	18.20	0.13	20.69	0.58
oui	14	21.06		23.03		21	11.05		17.96	

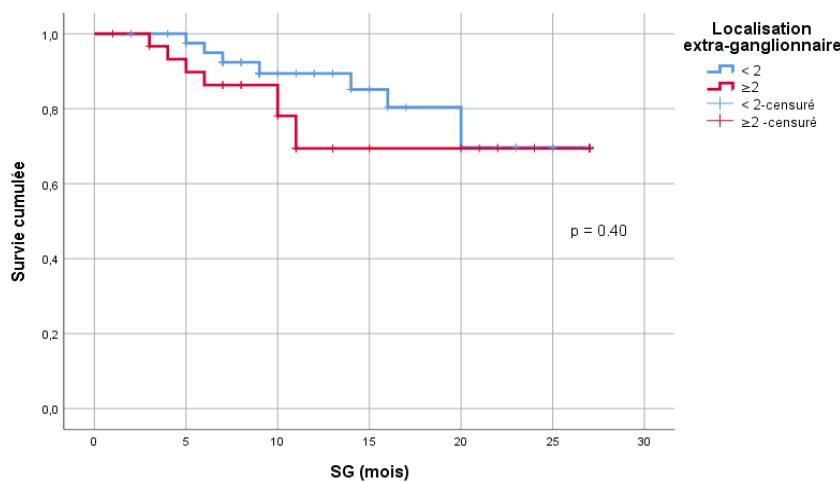
Bulky $\geq 7,5$ cm	LMR									
	< 1,53					$\geq 1,53$				
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
non	7	20.71	0.68	18.71	0.72	32	20.33	0.10	24.16	0.10
oui	9	17.87		21.07		26	15.35		20.7	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.5.13 Analyse de la SG selon les localisations extra-ganglionnaires

La SG moyenne des patients ayant deux localisations extra-ganglionnaires ou plus était estimée à 21,13 mois avec un taux de SG de 74,2 %. Les autres patients présentaient une SG moyenne de 23,08 mois avec un taux de SG de 81 % (Figure 55).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,40$ ).

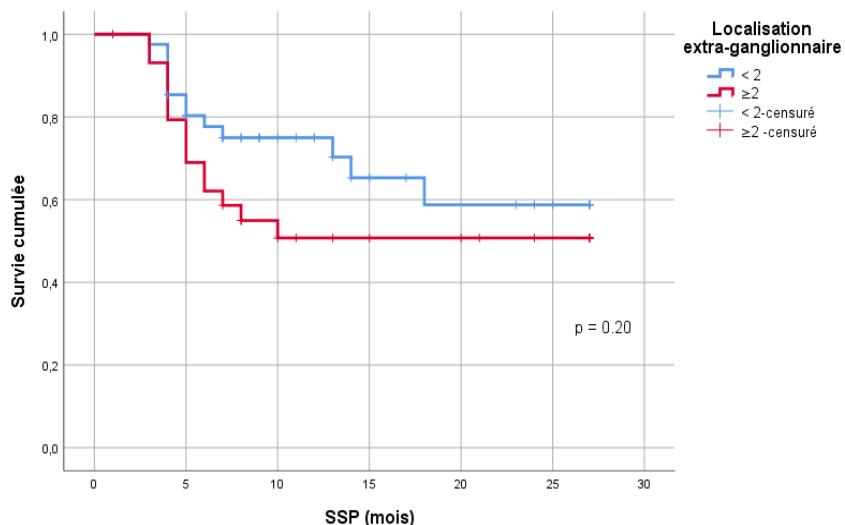


**Figure 55 :** la survie globale selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ )

#### 19.9.5.14 Analyse de la SSP selon les localisations extra-ganglionnaires

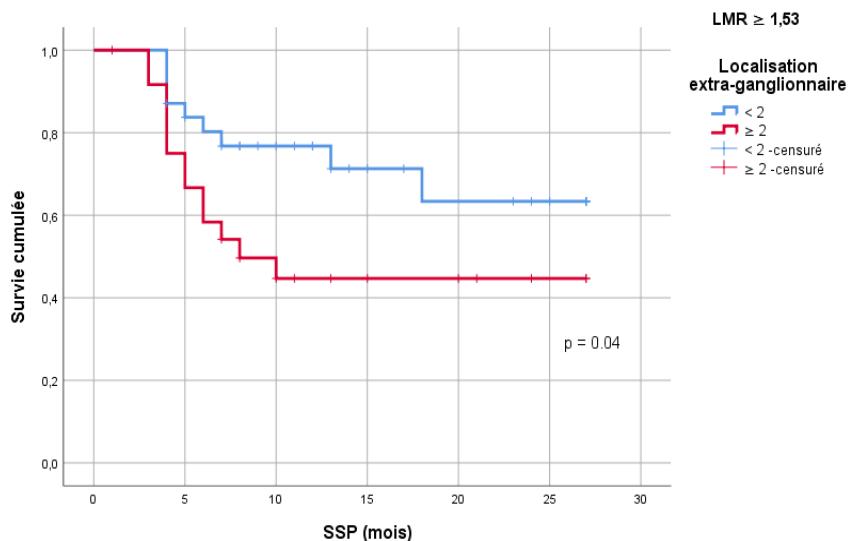
La SSP moyenne des patients ayant deux localisations extra-ganglionnaires ou plus était estimée à 16,34 mois avec un taux de SSP de 53,3 %. Les autres patients présentaient une SSP moyenne de 19,51 mois avec un taux de SSP de 68,3 % (Figure 56).

Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,20$ ).



**Figure 56 :** la survie sans progression selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ )

**Pour les ratios hématimétriques Selon le LMR :** Parmi les patients ayant un  $LMR \geq 1,53$ , la SSP moyenne était estimée à 15,04 mois chez les patients ayant deux localisations extra-ganglionnaires ou plus ( $n = 26, 44,8\%$ ) avec un taux de SSP de 73,1 %. Les autres patients ( $n = 32, 55,2\%$ ) présentaient une SSP moyenne de 20,38 mois avec un taux de SSP de 84,4 % (Figure 57). Cette différence était statistiquement significative ( $p = 0,04$ ).



**Figure 57 :** La survie sans progression selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) (LMR  $\geq 1,53$ )

L'analyse des survies selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LIX).

**Tableau LIX :** La SG et la SSP selon les localisations extra-ganglionnaires ( $\geq 2$ ) et stratifiées par les ratios hématimétriques

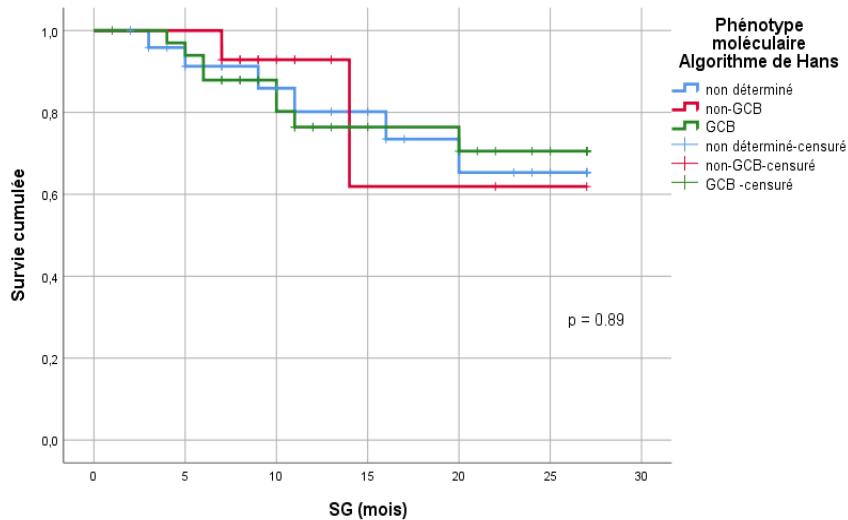
Localisation extra-ganglionnaire $\geq 2$	NLR									
	< 2.06				$\geq 2.06$					
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p	
non	15	23.50	0.98	100%	0.14	28	17.63	0.31	20.96	0.87
oui	6	23.16		83.3%		25	14.55		20.54	
Localisation extra-ganglionnaire $\geq 2$	PLR									
	< 190				$\geq 190$					
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
non	24	22.21	0.43	24.67	0.88	19	14.16	0.49	20.54	0.55
oui	15	19.53		24.06		16	13.28		18.33	
Localisation extra-ganglionnaire $\geq 2$	LMR									
	< 1,53				$\geq 1,53$					
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
non	11	14.85	0.31	18.67	0.56	32	20.38	<b>0.04</b>	24.04	0.17
oui	5	22.60		22.60		26	15.04		20.88	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.5.15 Analyse de la SG selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)

Chez les patients du groupe GCB, la SG moyenne était estimée à 22,04 mois (SG : 85,7 %) contre 21,54 mois (SG : 76 %) chez ceux du groupe non-GCB (Figure 58).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,89$ ).

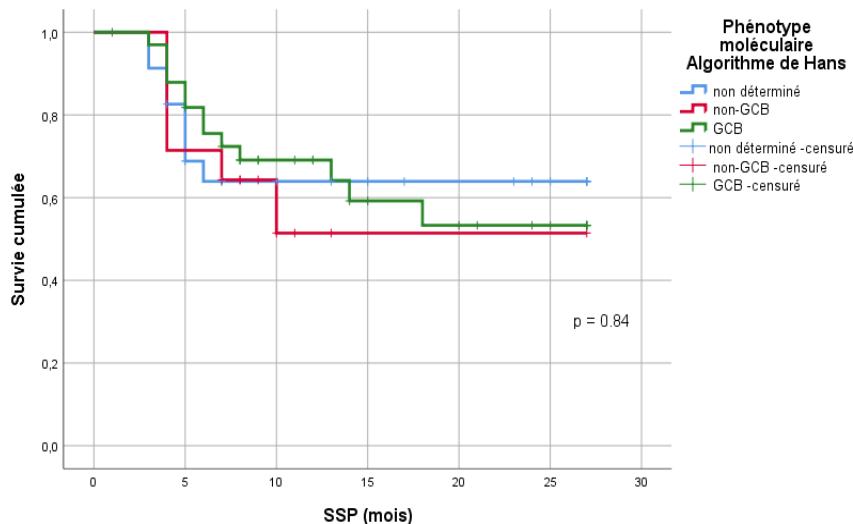


**Figure 58 :** La survie globale selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)

#### 19.9.5.16 Analyse de la SSP selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)

Chez les patients du groupe GCB, la SSP moyenne était estimée à 18,85 mois (SSP : 65,2 %) contre 16,81 mois (SSP : 57,1 %) chez ceux du groupe non-GCB (Figure 59).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,84$ ).



**Figure 59 :** La survie sans progression selon le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB)

L’analyse des survies selon le phénotype moléculaires (GC /non-GC) et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LX).

**Tableau LX :** La SG et la SSP selon le phénotype moléculaire (GC /non-GC) et stratifiées par les ratios hématimétriques

phénotype moléculaire	NLR									
	< 2.06					≥ 2.06				
	n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
GCB	4	100%	0.87	100%	0.83	11	17.43	0.56	21.30	0.42
Non-GCB	8	75%		87.5%		26	8.30		16.80	
Non déterminé	9	87.5%		100%		16	16.46		18.75	

phénotype moléculaire	PLR									
	< 190					≥ 190				
	n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p
GCB	7	22.40	0.43	100%	0.47	8	15.94	0.89	20.15	0.91
Non-GCB	21	17.57		81%		13	9.71		13	
Non déterminé	11	21.89		90.0%		14	12.87		18.48	

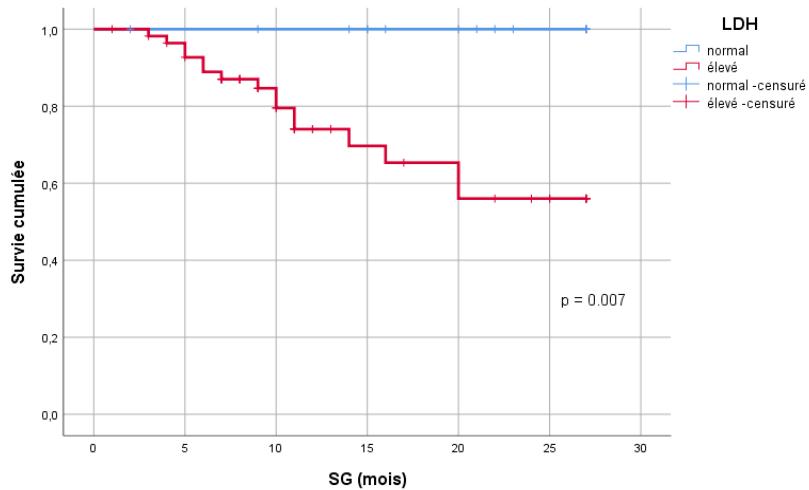
phénotype moléculaire	LMR									
	< 1,53					≥ 1,53				
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p
GCB	3	22.66	0.28	23.85	0.62	12	20.03	0.73	25.33	0.65
Non-GCB	7	6.5		14		27	17.2		21.76	
Non déterminé	6	15.66		17.8		19	17.31		22.76	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.5.17 Analyse de la SG selon le taux de LDH

La SG était estimée à 100 % chez les patients ayant un taux de LDH normal contre 71,9 % chez ceux présentant un taux de LDH élevé (Figure 60).

Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,007**).

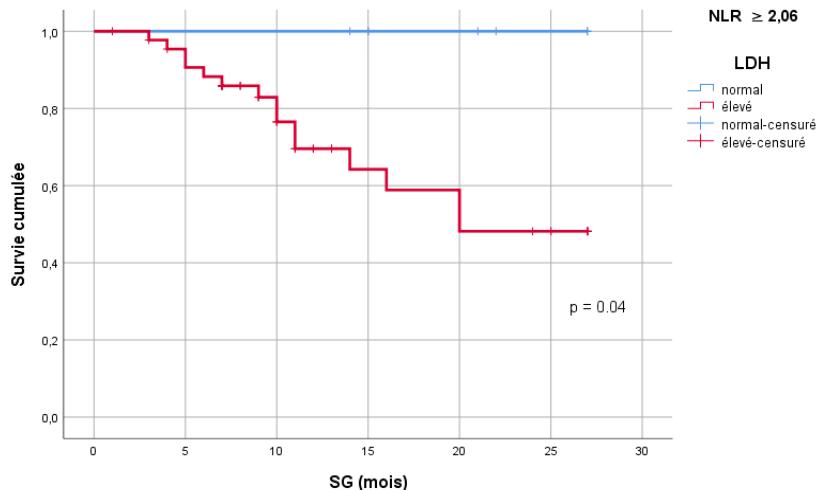


**Figure 60 :** La survie globale selon le taux de LDH

#### Pour les ratios hématimétriques

**Selon le NLR :** Parmi les patients ayant un **NLR  $\geq 2,06$** , la SG était estimée à 100 % chez les patients ayant un taux de LDH normal ( $n = 7$ , 13,2 %) contre 66,7 % chez ceux présentant un taux de LDH élevé ( $n = 46$ , 86,6 %) (Figure 61).

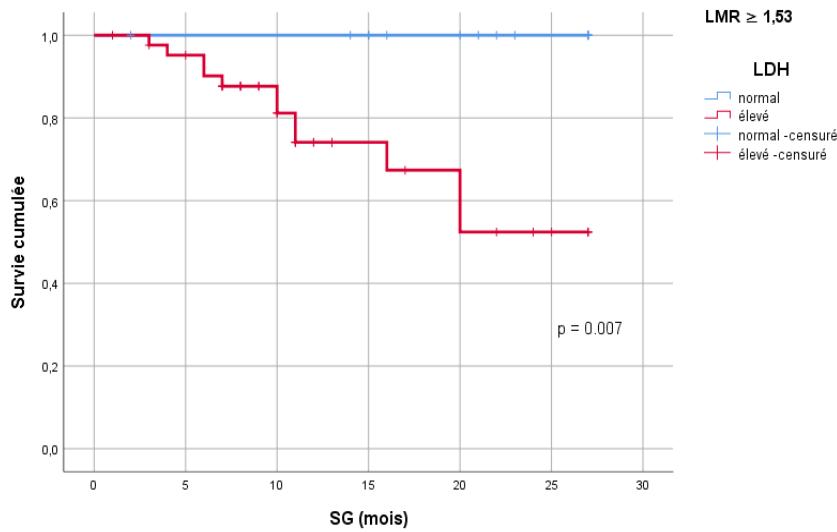
Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,04**).



**Figure 61 :** La survie globale selon le taux de LDH (NLR  $\geq 2,06$ )

**Selon le LMR :** Parmi les patients ayant un **LMR  $\geq 1,53$** , la SG était estimée à 100 % chez les patients ayant un taux de LDH normal ( $n = 15$ , 25,9 %) contre 72,1 % chez ceux présentant un taux de LDH élevé ( $n = 43$ , 74,1%) (Figure 62).

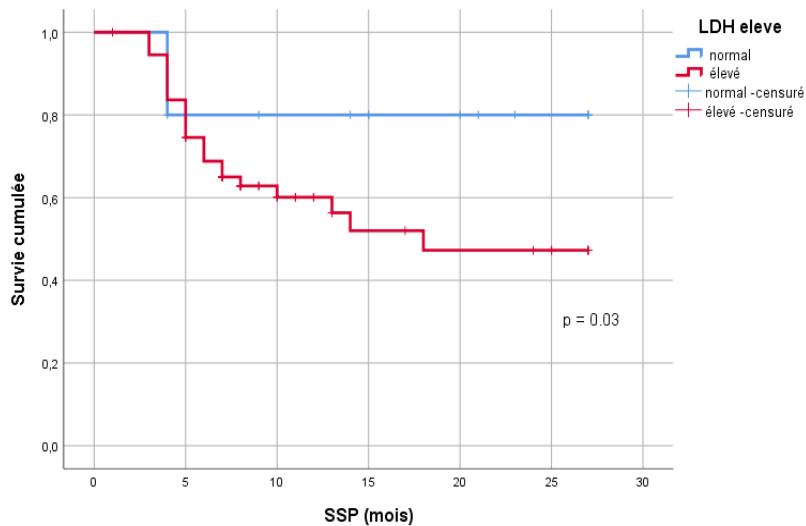
Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,007**).



**Figure 62 :** La survie globale selon le taux de LDH ( $LMR \geq 1,53$ )

#### 19.9.5.18 Analyse de la SSP selon le taux de LDH

La SSP moyenne était estimée à 22,40 mois (SSP : 80 %) chez les patients ayant un taux de LDH normal contre 16,82 mois (SSP : 57,1 %) chez ceux présentant un taux de LDH élevé (Figure 63). Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,03**).



**Figure 63 :** La survie sans progression selon le taux de LDH

L’analyse des survies selon le taux de LDH et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LXI).

**Tableau LXI :** La SG et la SSP selon le taux de LDH et stratifiées par les ratios hématimétriques

LDH élevé	NLR									
	< 2.06					≥ 2.06				
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	P	SG	p	
non	9	24.12	0.72	100%	0.39	7	20.42	0.29	100%	<b>0.04</b>
oui	12	22.51		91.7%		46	15.35		66.7%	
LDH élevé	PLR									
	< 190					≥ 190				
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP	P	SG	p	
non	12	20.72	0.90	100%	0.07	4	100%	0.06	100%	0.13
oui	27	21.10		81.5%		31	41.4%		63.3%	
LDH élevé	LMR									
	< 1,53					≥ 1,53				
n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p	
non	1	100%	0.56	100%	0.58	15	22.70	0.11	100%	<b>0.007</b>
oui	15	64.3%		71.4%		43	16.33		72.1%	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

### 19.9.6 Analyse de la SG et la SSP selon les scores pronostiques et stratifiés par les ratios hématimétriques

#### 19.9.6.1 Analyse de la SG selon le score IPI

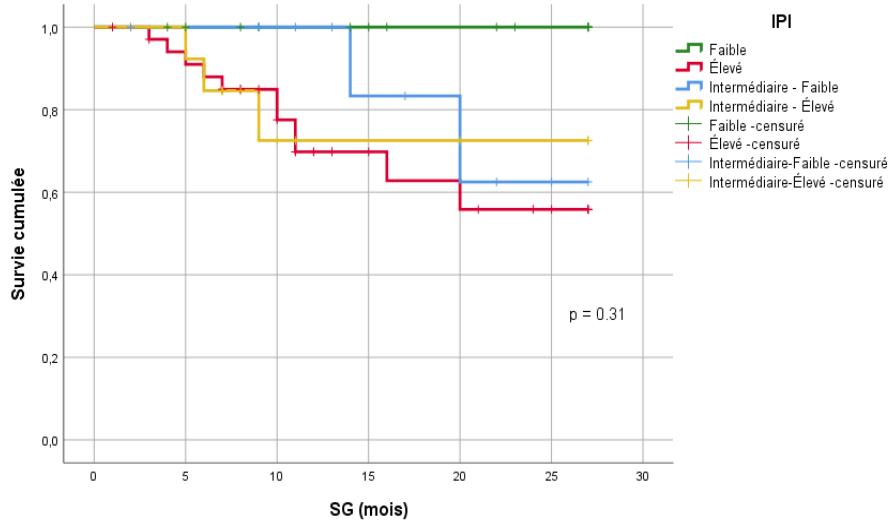
La SG était de 100 % dans le groupe à faible risque, 81,8 % dans le groupe à risque intermédiaire-faible, 76,8 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 68,6 % dans le groupe à haut risque (Figure 64).

Cette différence n’est pas statistiquement significative ( $p = 0,31$ ).

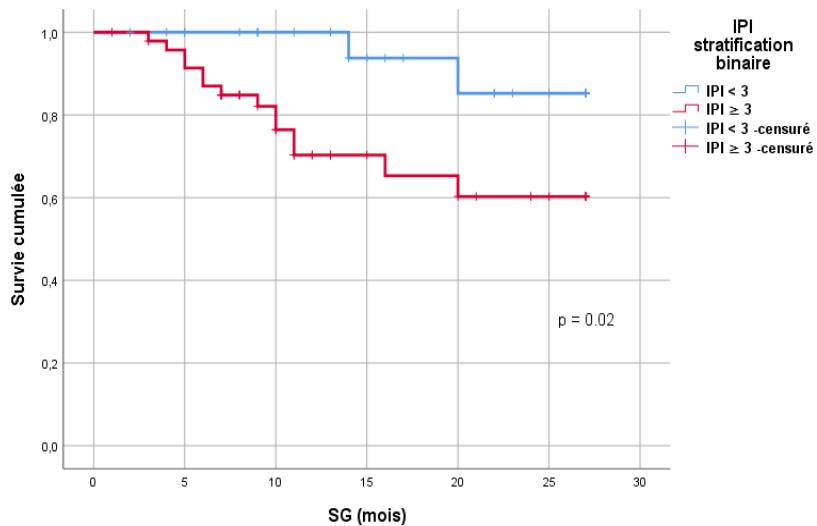
#### Pour la stratification binaire selon l’IPI :

Les patients avec un IPI  $< 3$  présentaient une SG de 92 % contre 70,8 % chez ceux ayant un IPI  $\geq 3$  (Figure 65).

Cette différence était statistiquement significative (**p = 0,02**).



**Figure 64 :** La survie globale selon le score IPI



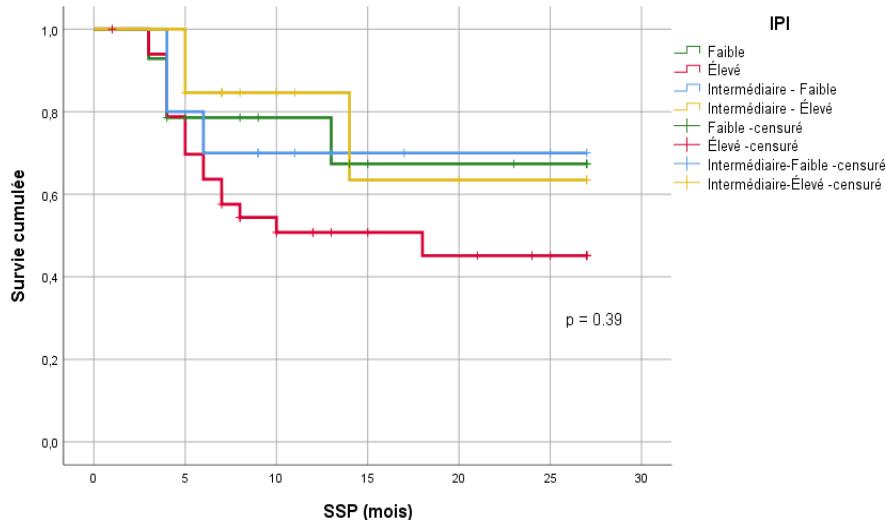
**Figure 65 :** La survie globale selon le score IPI (stratification binaire)

#### 19.9.6.2 Analyse de la SSP selon le score IPI

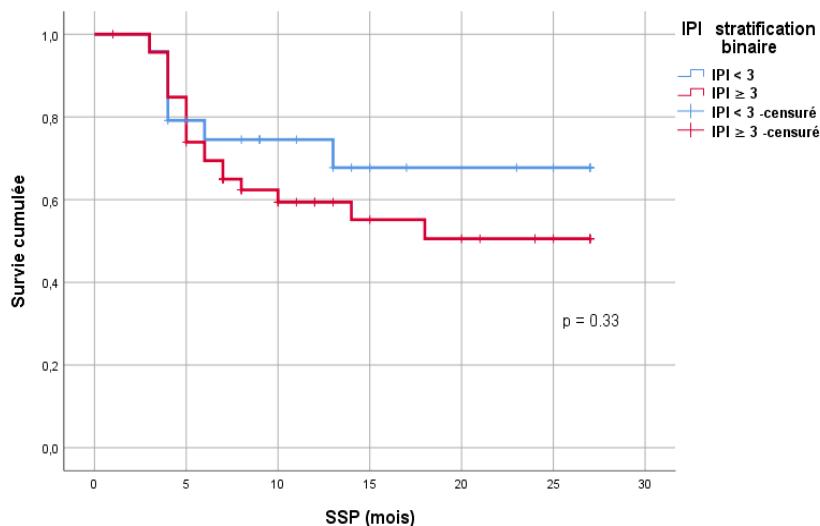
La SSP était de 71,4 % dans le groupe à faible risque, 70 % dans le groupe à risque intermédiaire-faible, 76,9 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 50 % dans le groupe à haut risque (Figure 66). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,39$ ).

#### Pour la stratification binaire selon l'Indice Pronostique International (IPI) :

Les patients avec un  $IPI < 3$  présentaient une SSP de 70,3 % contre 57,4 % chez ceux ayant un  $IPI \geq 3$  (Figure 67). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,33$ )



**Figure 66 :** La survie sans progression selon le score IPI



**Figure 67 :** La survie sans progression selon le score IPI (stratification binaire)

L’analyse des survies selon le score IPI et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LXII).

**Tableau LXII : La SG et la SSP selon le score IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques**

IPI	NLR								
	< 2.06				≥ 2.06				
n	SSP	p	SG	p	n	SSP	p	SG	p
<b>Faible</b>	7	71.4%		100%		7	20.28		100%
<b>Int - Faible</b>	7	100%		100%		4	9.75		50%
<b>Int - Élevé</b>	4	100%	0.13	100%	0.71	10	17.05	0.99	67.7% 0.22
<b>Élevé</b>	3	66.7%		66.7%		32	15.52		68.8%

IPI	PLR								
	< 190				≥ 190				
n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p
<b>Faible</b>	9	77.8%		100%		5	11.8		100%
<b>Int - Faible</b>	7	83.3%		100%		4	16		50%
<b>Int - Élevé</b>	6	100%	0.28	83.3%	0.25	8	11.42	0.88	71.4% 0.48
<b>Élevé</b>	17	58.8%		76.5%		18	13.56		61.1%

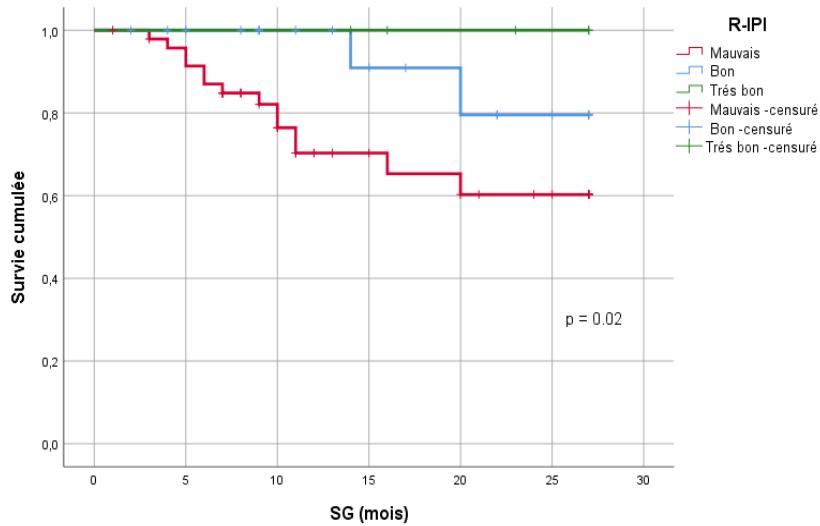
  

IPI	LMR								
	< 1,53				≥ 1,53				
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p
<b>Faible</b>	2	6		100%		12	21.5		100%
<b>Int - Faible</b>	2	6.5		50%		9	21.5		88.9%
<b>Int - Élevé</b>	6	12.2	0.34	60%	0.63	8	24.25	0.04	87.5% 0.02
<b>Élevé</b>	6	23.33		83.3%		25	14.01		65.5%

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.6.3 Analyse de la SG selon le score R-IPI

La SG était de 100 % dans le groupe très bon, 90 % dans le groupe bon et 78,8 % dans le groupe mauvais (Figure 68). Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,02**).

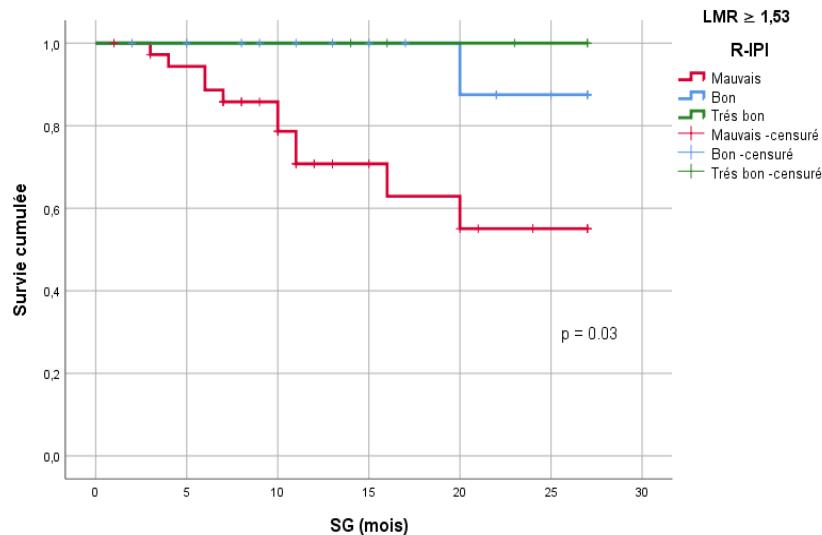


**Figure 68 :** La survie globale selon le score R-IPI

## Pour les ratios hématimétriques

**Selon le LMR :** Parmi les patients ayant un **LMR  $\geq 1,53$** , La SG était de 100 % dans le groupe très bon, 93,8 % dans le groupe bon et 70,3 % dans le groupe mauvais (Figure 69).

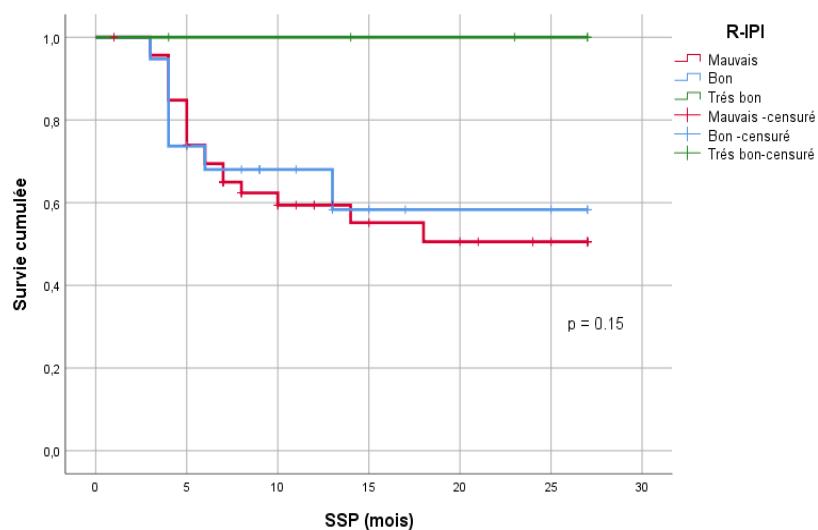
Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,03**).



**Figure 69 :** La survie globale selon le score R-IPI (LMR  $\geq 1,53$ )

### 19.9.6.4 Analyse de la SSP selon le score R-IPI

La SSP était de 100 % dans le groupe à très bon, 63,2 % dans le groupe bon et 57,4 % dans le groupe mauvais (Figure 70). Cette différence n'est pas statistiquement significative (0,15).



**Figure 70 :** La survie sans progression selon le score R-IPI

L'analyse des survies selon le score R-IPI et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LXIII).

**Tableau LXIII :** La SG et la SSP selon le score R - IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques

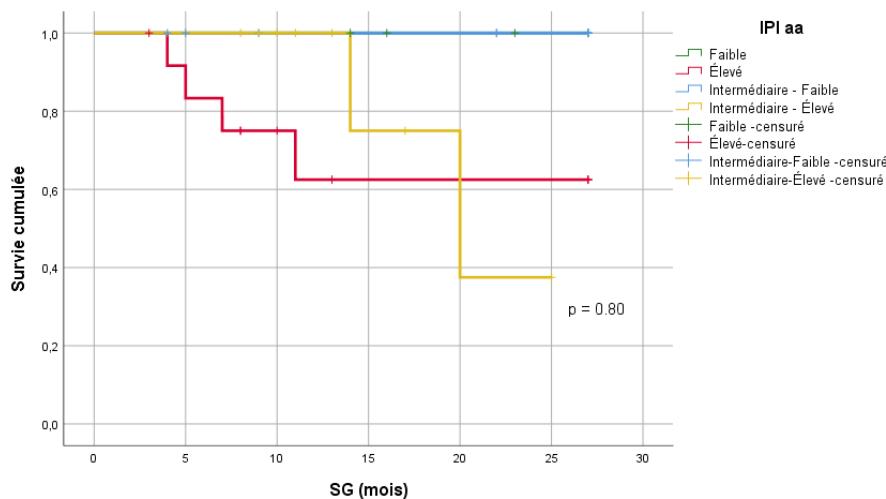
R - IPI	NLR									
	< 2.06					≥ 2.06				
	n	SSP	p	SG	p	n	SSP	p	SG	p
Très bon	3	100%		100%		2	100%		100%	
Bon	11	80%	0.66	100%	0.71	9	44.1%	0.62	77.8%	0.19
Mauvais	7	85.5%		85.7%		42	52.2%		68.3%	
R - IPI	PLR									
	< 190					≥ 190				
	n	SSP	p	SG	p	n	SSP	p	SG	p
Très bon	4	100%		100%		1	100%		100%	
Bon	12	72.7%	0.45	100%	0.15	8	50%	0.86	75%	0.45
Mauvais	23	69.6%		78.3%		26	45.8%		64%	
R - IPI	LMR									
	< 1,53					≥ 1,53				
	n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP	p	SG	p
Très bon	0					5	100%		100%	
Bon	4	6.25	0.11	14	0.93	16	66.7%	0.45	93.8%	<b>0.03</b>
Mauvais	12	20.75		20.54		37	52.85		70.3%	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

#### 19.9.6.5 Analyse de la SG selon le score IPI aa

La SG était de 100 % dans les groupes à faible risque et intermédiaire-faible, 77,8 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 69,2 % dans le groupe élevé (Figure 71).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,80$ ).

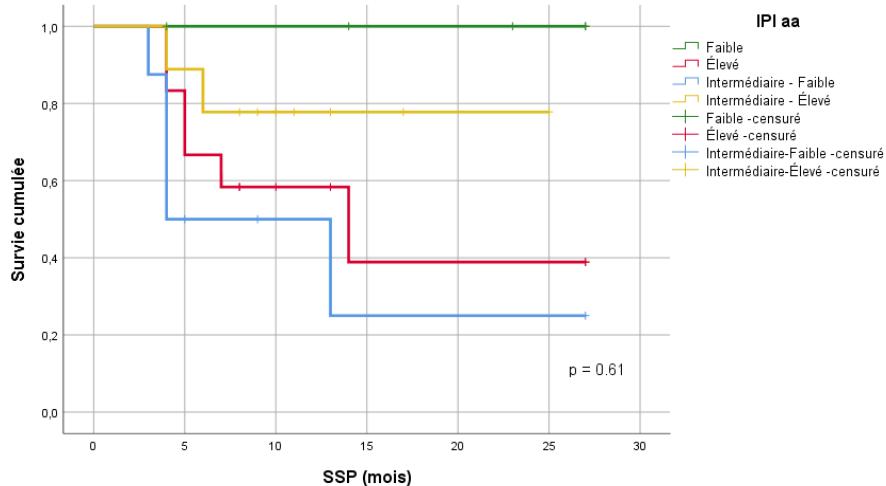


**Figure 71 :** La survie globale selon le score IPI aa

#### 19.9.6.6 Analyse de la SSP selon le score IPI aa

La SSP était de 100 % dans le groupe à faible risque, 37,5 % dans le groupe intermédiaire-faible, 77,8 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 50 % dans le groupe élevé (Figure 72).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,61$ ).



**Figure 72 :** La survie sans progression selon le score IPI aa

#### 19.9.6.7 Analyse de la SG selon le score NCCN – IPI

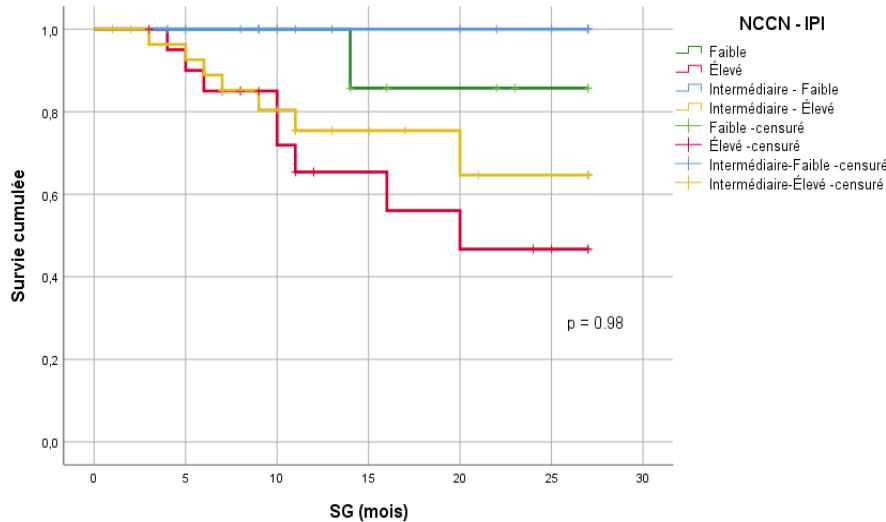
La SG était de 87,5 % dans le groupe à faible risque, 100 % dans le groupe intermédiaire-faible, 75,9 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 61,9 % dans le groupe à haut risque (Figure 73).

Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,98$ ).

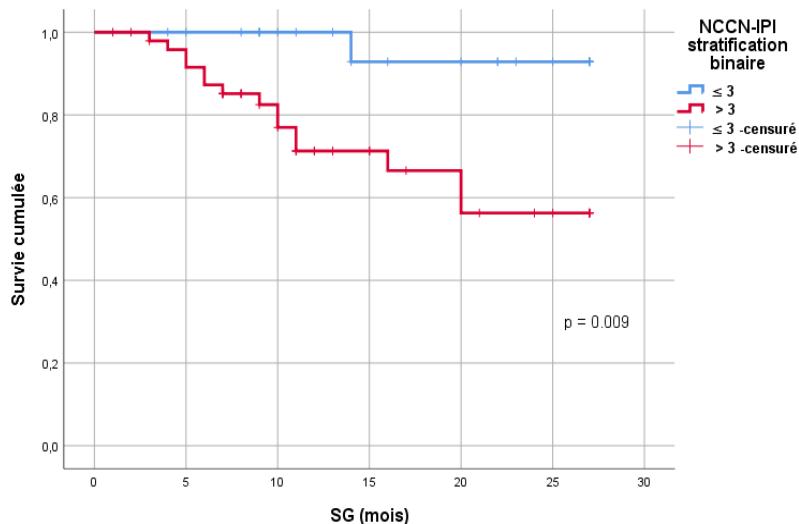
#### La stratification binaire selon le NCCN-IPI :

La SG était de 95,7 % dans le groupe  $\text{NCCN-IPI} \leq 3$  contre 70 % dans le groupe  $\text{NCCN-IPI} > 3$  (Figure 74).

Cette différence était statistiquement significative ( $\mathbf{p = 0,009}$ ).



**Figure 73 :** La survie globale selon le score NCCN – IPI



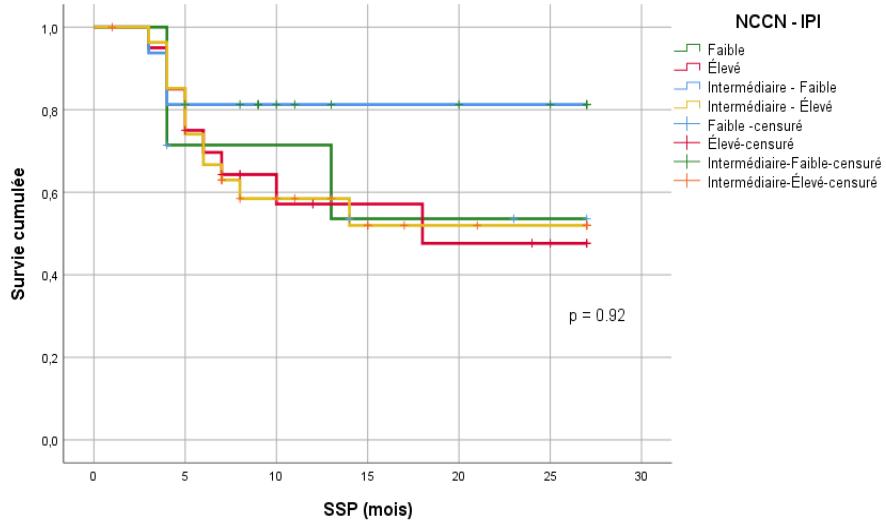
**Figure 74 :** La survie globale selon le score NCCN – IPI (stratification binaire)

#### 19.9.6.8 Analyse de la SSP selon le score NCCN IPI

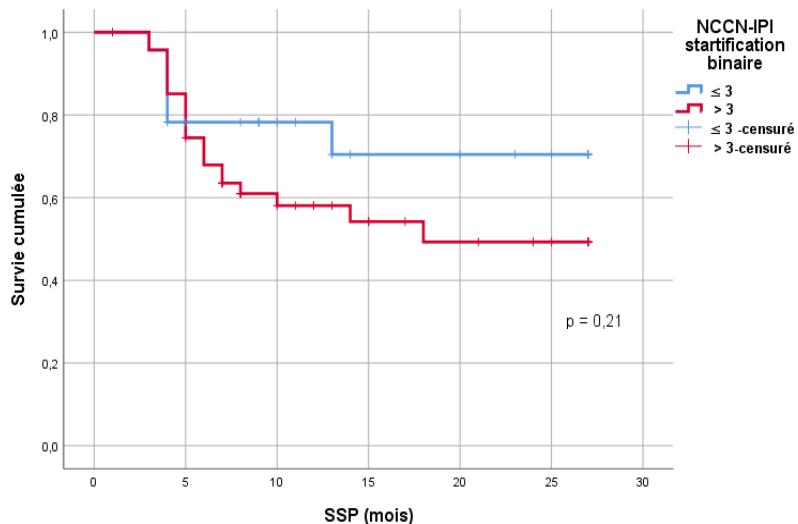
La SSP était de 100 % dans le groupe à faible risque, 37,5 % dans le groupe intermédiaire-faible, 77,8 % dans le groupe intermédiaire-élévé et 50 % dans le groupe à haut risque (Figure 75). Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,92$ ).

#### La stratification binaire selon le NCCN-IPI:

La SSP était de 73,9 % dans le groupe NCCN-IPI  $\leq 3$  contre 56,3 % dans le groupe NCCN-IPI  $> 3$  (Figure 76). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,21$ ).



**Figure 75 :** La survie sans progression selon le score NCCN – IPI



**Figure 76 :** La survie sans progression selon le score NCCN – IPI (stratification binaire)

L'analyse des survies selon le score NCCN-IPI et stratifiée par les ratios hématimétriques est représentée dans le tableau suivant (Tableau LXIV).

**Tableau LXIV :** La SG et la SSP selon le score NCCN - IPI et stratifiées par les ratios hématimétriques

NCCN - IPI	NLR								
	< 2.06				≥ 2.06				
n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p
<b>Faible</b>	4	75%		100%	3	7.33		66.7%	
<b>Int - Faible</b>	9	88.9%		100%	7	20.28		100%	
<b>Int - Élevé</b>	5	75%	0.91	80%	0.18	25	16.31	0.52	75%
<b>Élevé</b>	3	100%		100%		18	15.52		0.45
NCCN - IPI	PLR								
	< 190				≥ 190				
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p
<b>Faible</b>	4	21.25		100%	3	10		66.7%	
<b>Int - Faible</b>	11	22.81		100%	5	22.2		100%	
<b>Int - Élevé</b>	13	21.50	0.84	92.3%	<b>0.04</b>	17	13.05	0.53	62.5%
<b>Élevé</b>	11	19.16		63.6%		10	14.75		0.55
NCCN - IPI	LMR								
	< 1,53				≥ 1,53				
n	SSP	p	SG	p	n	SSP*	p	SG	p
<b>Faible</b>	1	00%		00%	6	20.25		100%	
<b>Int - Faible</b>	3	66.5%		100%	13	23.46		100%	
<b>Int - Élevé</b>	9	62.5%	<b>0.04</b>	75%	0.70	21	16.58	0.24	76.2%
<b>Élevé</b>	3	100%		66.7%		18	15.31		<b>0.01</b>

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

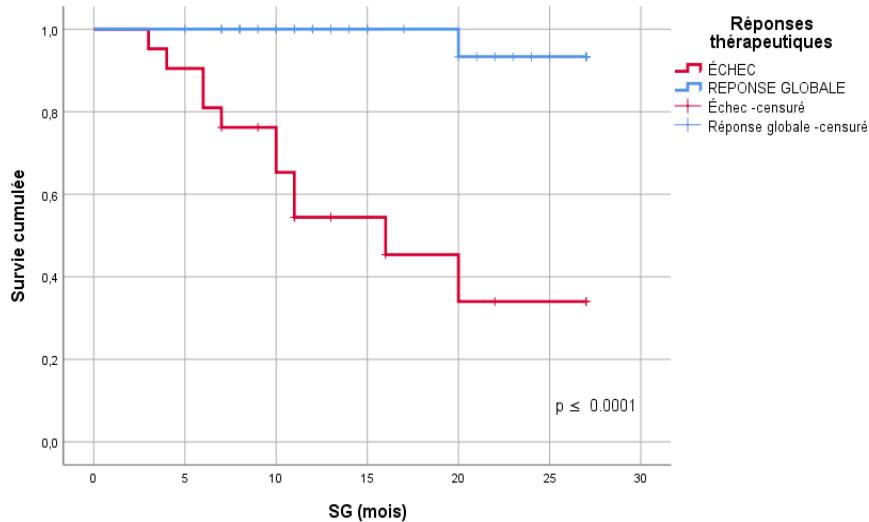
### 19.9.7 Analyse de la SG et la SSP selon les réponses thérapeutiques et stratifiés par les ratios hématimétriques

#### 19.9.7.1 Analyse de la SG selon les réponses thérapeutiques

La SG moyenne était estimée à 26,16 mois chez les patients répondeurs avec un taux de SG de 95,6 % contre 15,26 mois (SG : 44 %) chez les patients non-répondeurs (Figure 77).

Cette différence est statistiquement significative ( $p \leq 0,0001$ ).

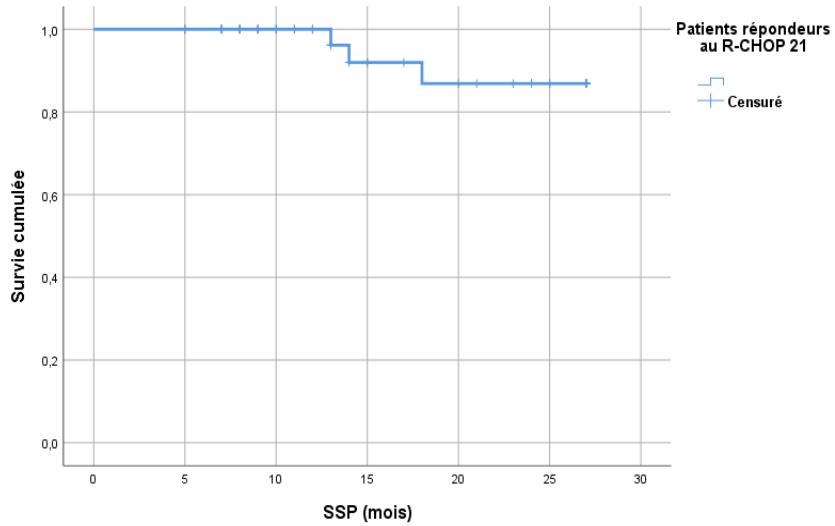
Une signification statistique a été retrouvée en analysant la SG selon les différentes catégories de réponse thérapeutique (RMC, RC, RCu, RP, échec, progression).



**Figure 77 :** La survie globale selon les réponses thérapeutiques

#### 19.9.7.2 Analyse de la SSP selon les réponses thérapeutiques

Chez les patients répondeurs, La SSP moyenne est estimée à 25,45 mois avec un taux de SSP à 93,3 % (Figure 78).



**Figure 78 :** La survie sans progression selon les réponses thérapeutiques

L'analyse de la SG et de la SSP en fonction de la réponse thérapeutique et stratifiée selon les ratios hématimétriques a mis en évidence une différence statistiquement significative pour l'ensemble des ratios hématimétriques et pour toutes les qualités de réponse thérapeutique, comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau LXV).

**Tableau LXV : La SG et la SSP selon les réponses thérapeutiques et stratifiées par les ratios hématimétriques**

Réponses thérapeutiques	NLR									
	< 2.06				≥ 2.06					
n	SSP*	p	SG	p	n	SSP*	p	SG*	p	
<b>RG</b>	17	25	<b>0.01</b>	100%	<b>0.02</b>	28	25.37	≤	25.65	≤
<b>ÉCHEC</b>	3	4		66.7%		22	5.09	<b>0.0001</b>	14.23	<b>0.0001</b>
<b>RMC</b>	13	100%		100%		12	100%		100%	
<b>RC</b>	3	100%		100%		6	100%		100%	
<b>RCu</b>	0		≤		<b>0.01</b>	4	66.7%	≤	100%	≤
<b>RP</b>	1	0%	<b>0.0001</b>	100%		6	0%	<b>0.0001</b>	66.7%	<b>0.0001</b>
<b>Échec</b>	1	100%		100%		6	0%		16.7%	
<b>Progression</b>	2	0%		50%		14	0%		51.7%	
Réponses thérapeutiques	PLR									
	< 190				≥ 190					
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
<b>RG</b>	29	26.35	≤	25.75	<b>0.03</b>	16	23.35	≤	100%	≤
<b>ÉCHEC</b>	9	4.66	<b>0.0001</b>	19.97		16	5.25	<b>0.0001</b>	31.3%	<b>0.0001</b>
<b>RMC</b>	19	100%		100%		6	100%		100%	
<b>RC</b>	4	100%	≤	100%		5	100%	≤	100%	
<b>RCu</b>	2	100%	<b>0.0001</b>	100%	<b>0.04</b>	2	100%	<b>0.0001</b>	100%	<b>0.006</b>
<b>RP</b>	4	75%		50%		3	33.3%		100%	
<b>Échec</b>	3	0%		100%		6	16.7%		16.7%	
<b>Progression</b>	7	0%		71.4%		9	00%		44.4%	
Réponses thérapeutiques	LMR									
	< 1,53				≥ 1,53					
n	SSP*	p	SG*	p	n	SSP*	p	SG*	p	
<b>RG</b>	11	24.4	≤	25	<b>0.006</b>	34	25.72	≤	26.53	≤
<b>ÉCHEC</b>	4	4.25	<b>0.0001</b>	9.33		21	5.21	<b>0.0001</b>	16.42	<b>0.0001</b>
<b>RMC</b>	5	100%		100%		20	100%		100%	
<b>RC</b>	3	100%		100%		6	100%		100%	
<b>RCu</b>	1	100%	≤	100%		3	100%	≤	100%	
<b>RP</b>	2	50%	<b>0.0001</b>	50%	<b>0.04</b>	5	60%	<b>0.0001</b>	80%	<b>0.03</b>
<b>Échec</b>	2	00%		00%		5	20%		40%	
<b>Progression</b>	2	00%		50%		14	00%		57.1%	

\* Estimation de la moyenne des survies en mois

## 19.10 ANALYSE MULTIVARIÉE

### 19.10.1 Analyse multivariée de la SG

L'analyse multivariée a mis en évidence que les facteurs suivants sont significativement associées à la SG : NLR, PLR, LDH, ECOG et la réponse thérapeutique au R-CHOP 21 (Tableau LXVI).

### 19.10.2 Analyse multivariée de la SSP

L’analyse multivariée a mis en évidence que les facteurs suivants sont significativement associées à la SSP : NLR, PLR et la réponse thérapeutique au R-CHOP 21 (Tableau LXVI).

**Tableau LXVI :** Analyse multivariée de la SG et de la SSP

Analyse multivarié Paramètres	SG p	SSP p
NLR	0.04	0.04
PLR	0.04	0.04
Réponse au traitement au R-CHOP 21	0.001	≤ 0.0001
ECOG	0.03	
LDH	0.04	

## 19.11 ANALYSE DES SURVIES (SG ET SSP) SELON DES SCORES BASES EXCLUSIVEMENT SUR LES RATIOS HEMATIMETRIQUES

### 19.11.1 Les scores basés exclusivement sur les ratios hématimétriques

Dans le cadre de notre étude, nous avons élaboré deux modèles de scores pronostiques basés exclusivement sur les ratios hématimétriques afin d’évaluer leur valeur prédictive sur la SG et la SSP.

Chaque ratio a été codé selon les cut-offs préalablement déterminés. Un score de 1 a été attribué pour un NLR élevé, un PLR élevé ou un LMR bas (facteurs pronostiques défavorables) et un score de 0 pour les valeurs opposées (facteurs favorables).

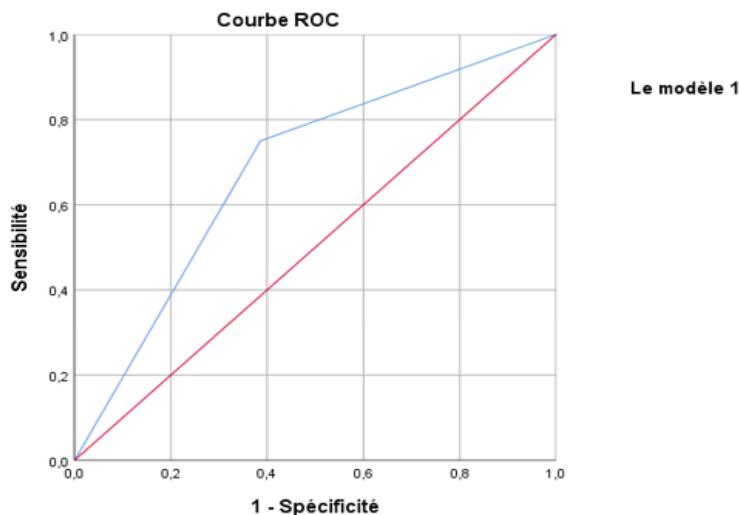
#### 19.11.1.1 Le modèle 1

Il regroupe les patients en deux groupes pronostiques (Tableau LXVII).

**Tableau LXVII :** Score combiné - Modèle 1 (Deux groupes pronostiques)

Ratio	Seuil utilisé	Codage
NLR	≥ 2,06	NLR élevé = 1 ; NLR bas = 0
PLR	≥ 190	PLR élevé = 1 ; PLR bas = 0
LMR	< 1,53	LMR bas = 1 ; LMR élevé = 0
<b>Modèle 1 : deux groupes pronostiques</b>		
Groupe favorable	0 - 1	
Groupe défavorable	2 - 3	

L’évaluation de la performance discriminative du modèle 1 à l’aide de la courbe ROC a montré une AUC de 0,643 (IC95 % : 0,537–0,827 ; p = 0,027) avec une sensibilité de 72,1 % et une spécificité de 60,6 % (Figure 79).



**Figure 79 :** Score combiné – modèle 1 (courbe de ROC)

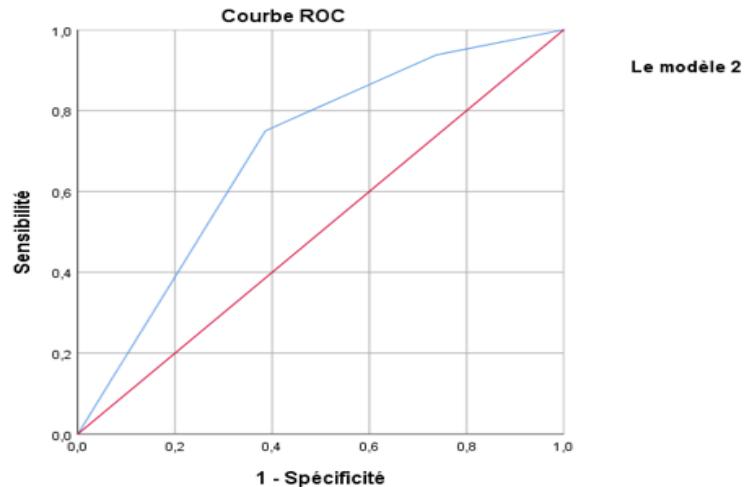
#### 19.11.1.2 Le modèle 2

Il regroupe les patients en trois groupes (Tableau LXVIII).

**Tableau LXVIII :** Score combiné - Modèle 2 (Trois groupes pronostiques)

Ratio	Seuil utilisé	Codage
NLR	$\geq 2,06$	NLR élevé = 1 ; NLR bas = 0
PLR	$\geq 190$	PLR élevé = 1 ; PLR bas = 0
LMR	$< 1,53$	LMR bas = 1 ; LMR élevé = 0
<b>Modèle 2 : Trois groupes pronostiques</b>		
Groupe favorable	0	
Groupe intermédiaire	1	
Groupe défavorable	2 - 3	

L'évaluation de la performance discriminative du modèle 2 à l'aide de la courbe ROC a montré une AUC de 0,696 (IC95 % : 0,558–0,833 ; p = 0,017) avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 61,4 % (Figure 80).



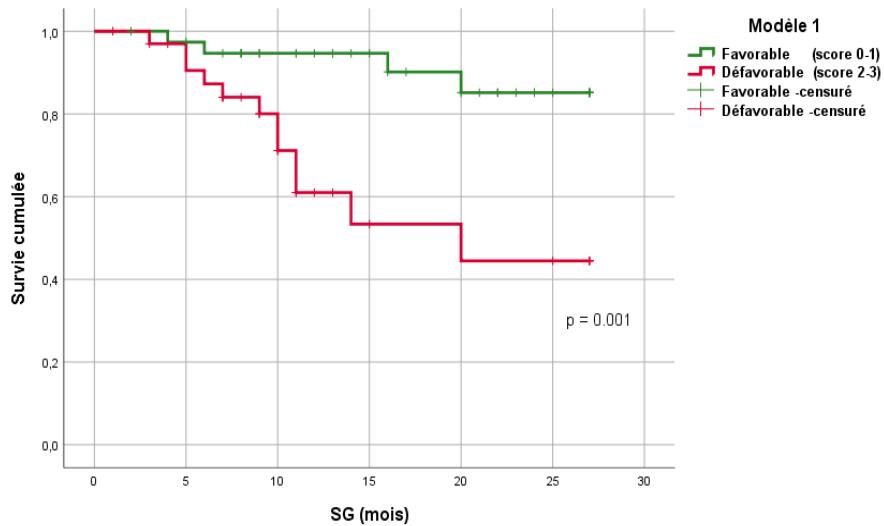
**Figure 80 :** Score combiné - modèle 2 (courbe ROC)

### 19.11.2 Analyse des survies selon le modèle 1

#### 19.11.2.1 Analyse de la SG selon le modèle 1

Les patients du groupe favorable (score 0–1) présentaient une SG moyenne de 24,98 mois (SG : 89,7 %) tandis que ceux du groupe défavorable (score 2–3) avaient une SG moyenne de 18,05 (SG : 64,7 %) (Figure 81).

Cette différence entre les deux groupes est statistiquement significative (**p = 0,001**).

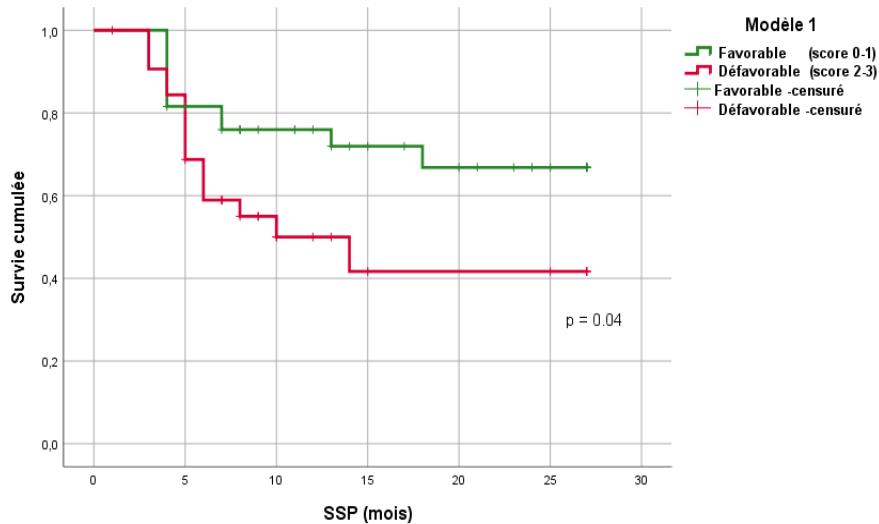


**Figure 81 :** SG selon le modèle 1

### 19.11.2.2 Analyse de la SSP selon le modèle 1

Les patients du groupe favorable (score 0–1) présentaient une SSP moyenne de 20,61 mois (SSP : 71,1 %) tandis que ceux du groupe défavorable (score 2–3) avaient une SSP moyenne de 15,13 mois (SSP : 51,5 %) (Figure 82).

Cette différence entre les deux groupes est statistiquement significative (**p = 0,04**).

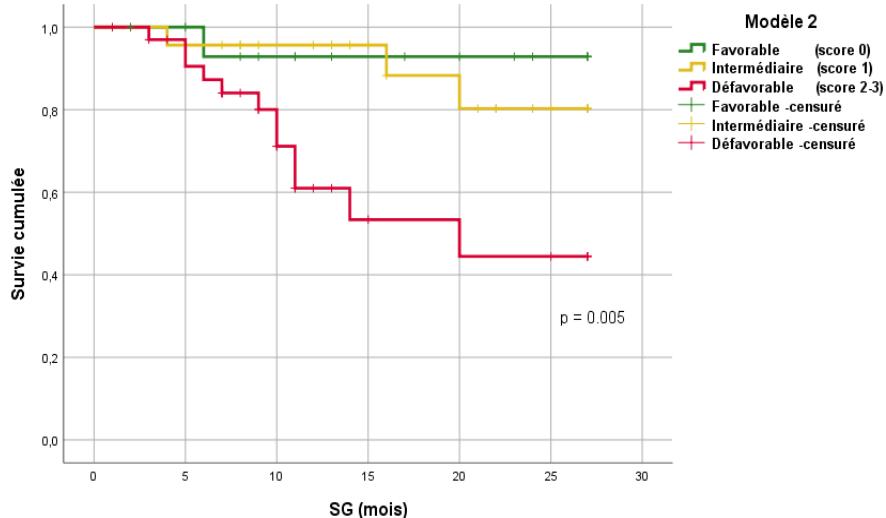


**Figure 82 :** SSP selon le modèle 1

### 19.11.3 Analyse des survies selon le modèle 2

#### 19.11.3.1 Analyse de la SG selon le modèle 2

Le groupe favorable (score 0) présente une SG moyenne de 25,50 mois (SG : 93,8 %) suivi du groupe intermédiaire (score 1) avec une SG moyenne de 24,62 mois (SG : 87 %) tandis que le groupe défavorable (score 2-3) affiche une SG moyenne de 18,05 mois (SG : 64,7 %) (Figure 83). Cette répartition est statistiquement significative (**p = 0,005**).

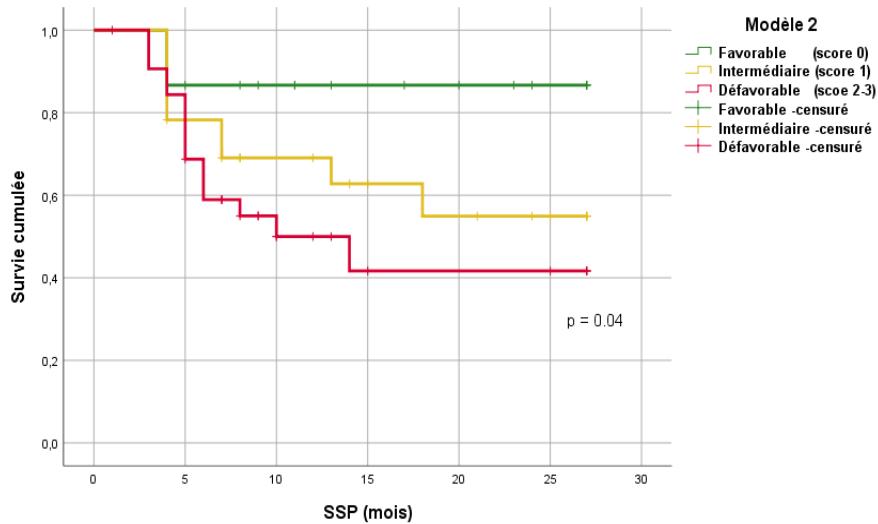


**Figure 83 :** SG selon le modèle 2

#### 19.11.3.2 Analyse de la SSP selon le modèle 2

Le groupe favorable (score 0) présente une SSP moyenne de 23,93 mois (SSP : 86,7 %) contre 18,57 mois (SSP : 60,9 %) pour le groupe intermédiaire (score 1) et 15,13 mois (SSP : 51,5 %) pour le groupe défavorable (score 2-3) (Figure 84).

Cette différence est statistiquement significative (**p = 0,04**).



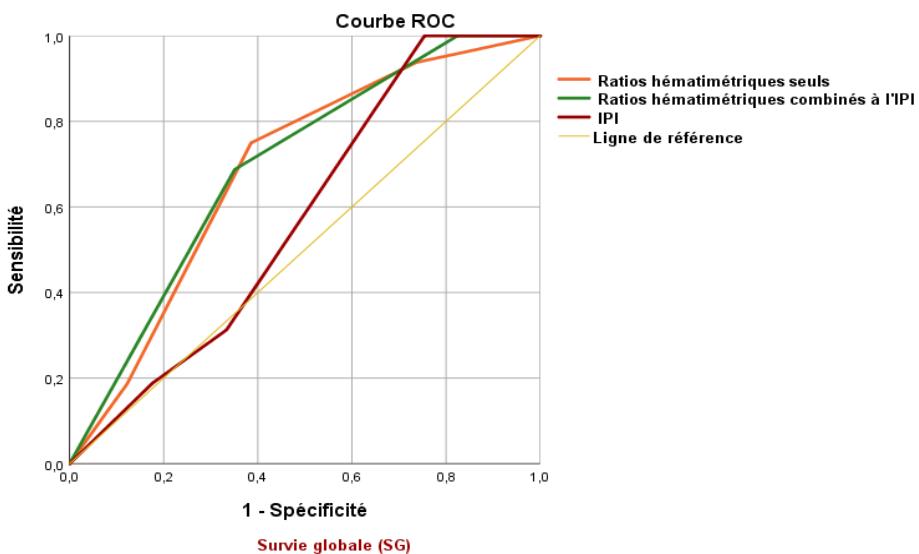
**Figure 84 :** SSP selon le modèle 2

## 19.12 ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ ET DE LA SPÉCIFICITÉ DES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES COMBINÉS À L'IPI

### 19.12.1 Pour la SG

L'analyse des courbes ROC a montré que (Figure 85) :

- **Les ratios hématimétriques seuls** présentent une AUC de 0,686 ( $p = 0,024$ ).
- **Le score IPI seul** présente une AUC de 0,578 ( $p = 0,344$ ).
- **La combinaison des ratios hématimétriques au score IPI** présente une AUC de 0,696 ( $p = 0,017$ ) avec une sensibilité de 68,8 % et spécificité de 64,4 % soit une amélioration de la performance prédictive d'environ [+ 11,8 %] par rapport à l'IPI seul (Tableau LXIX).

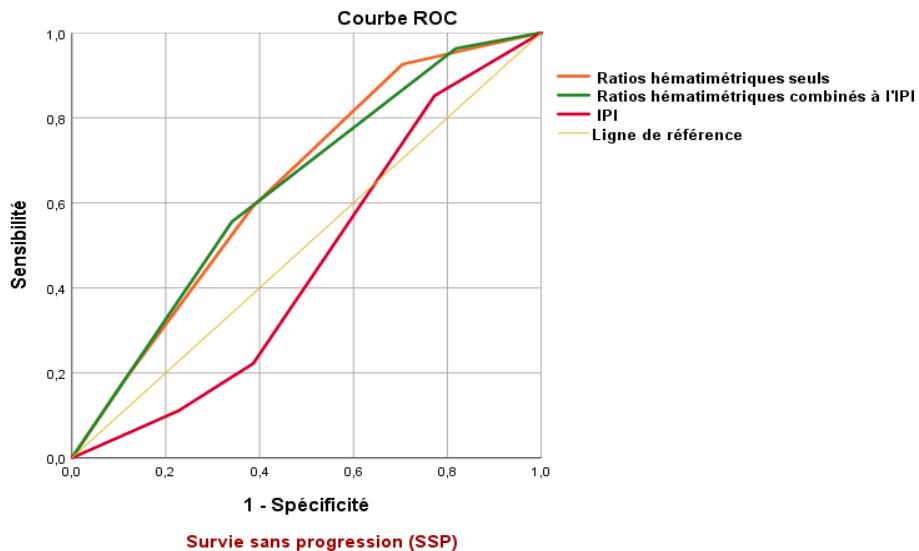


**Figure 85 :** La SG selon Ratios hématimétriques combinés à l'IPI (Courbe de ROC)

### 19.12.2 Pour la SSP

L'analyse des courbes ROC montre que (Figure 86):

- **Les ratios hématimétriques seuls** présentent une AUC de 0,643 ( $p = 0,045$ ).
- **Le score IPI seul** présente une AUC de 0,457 ( $p = 0,546$ ).
- **La combinaison des ratios hématimétriques au score IPI** présente une AUC de 0,636 ( $p = 0,057$ ) avec une sensibilité de 96,3 % et spécificité 58,2 % soit une amélioration de la performance prédictive d'environ [+ 17,9 %] par rapport à l'IPI seul (Tableau LXIX).



**Figure 86 :** La SSP selon Ratios hématimétriques combinés à l'IPI (Courbe de ROC)

**Tableau LXIX : Évaluation des ratios hématimétriques combinés à l'IPI**

	SG		SSP	
	AUC	p	AUC	p
<b>Score IPI</b>	0,578	0,024	0,457	0,546
<b>Ratios seuls</b>	0,686	0,344	0,643	0,045
<b>Ratios + IPI</b>	0,696	0,017	0,636	0,057
<b>Sensibilité</b>	68,8 %		96,3 %	
<b>Spécificité</b>	64,4 %		58,2 %	
<b>Amélioration</b>		+ 11,8 %		+ 17,9 %

## 20. DISCUSSION

Le LDGCB est caractérisé par une grande hétérogénéité clinique et biologique qui complique la prédiction du profil évolutif de la maladie et de la réponse aux traitements (7). Bien que des avancées notables aient été réalisées ces dernières années notamment grâce au développement de biomarqueurs moléculaires (14). En raison de contraintes d'ordre technologique, logistique et économique, ces techniques de biologie moléculaire restent peu accessibles dans de nombreux pays émergents dont l'Algérie.

Dans ce contexte, les scores cliniques classiques tels que l'IPI continuent de jouer un rôle central dans la stratification pronostique des patients (10). Cependant, l'IPI présente certaines limites dans la discrimination de certains groupes pronostiques ainsi que dans la non-intégration des paramètres en lien avec la composante immunitaire et inflammatoire du MET qui est récemment reconnue comme un acteur clé de la progression et de la résistance tumorale. (76).

Le MET du LDGCB est caractérisé par la présence de cellules issues de la lignée myéloïde telles que les monocytes et les neutrophiles qui contribuent à la croissance tumorale, à l'angiogenèse et à l'immunosuppression ainsi que de lymphocytes jouant un rôle dans la surveillance immunitaire et l'élimination des cellules tumorales (19,77,78).

Un déséquilibre entre ces différentes populations cellulaires circulantes est étroitement lié à l'état inflammatoire systémique du patient. Ce dernier peut être objectivé par les ratios hématimétriques simples. Plusieurs études internationales ont déjà suggéré le rôle pronostique de ces ratios dans les hémopathies malignes avec un intérêt particulier porté au LDGCB (204,224).

Ces biomarqueurs présentent l'avantage d'être faciles à calculer, reproductibles, peu coûteux et disponibles à partir d'une simple numération formule sanguine ce qui les rend particulièrement intéressants dans les contextes où les examens plus sophistiqués (comme la biologie moléculaire ou la TEP-scan) ne sont pas toujours réalisables.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail. Il s'agit d'une étude prospective analytique multicentrique qui a impliqué trois grands centres hospitaliers répartis sur le territoire national (Est, Centre et Ouest).

Notre objectif principal est d'évaluer l'impact pronostic des ratios hématimétriques (NLR, PLR et LMR) chez des patients atteints de LDGCB traités par R-CHOP 21 en les corrélant à la réponse thérapeutique, à la SG et à la SSP.

## 20.1 COMPARAISON DES CUT-OFF DES RATIOS HÉMATIMÉTRIQUES

Dans la littérature, plusieurs seuils ont été proposés pour chacun de ces ratios hématimétriques avec des valeurs variables selon les études. Malgré ces seuils variables, une convergence se dessine : un NLR élevé ou un PLR élevé ainsi qu'un LMR bas sont systématiquement associés à un pronostic défavorable traduisant un déséquilibre entre l'inflammation systémique et la réponse immunitaire antitumorale. Selon les seuils de notre étude établie sur l'analyse des courbes ROC, le groupe de mauvais pronostic est défini par : un NLR  $\geq 2,06$ , un PLR  $\geq 190$  et un LMR  $< 1,53$ . Le tableau suivant présente une synthèse des seuils utilisés dans les principales études publiées qui sont tous des études rétrospectives sauf l'étude de Mezhoud (Tableau LXX).

**Tableau LXX :** Comparaison des cut-off des ratios hématimétriques dans le LDGCB traité par R-CHOP 21 selon les données de la littérature.

Étude	Pays	n	Seuil	AUC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<b>NLR</b>						
<b>Notre étude</b>		<b>74</b>	<b>2,06</b>	<b>0,667</b>	<b>88,9</b>	<b>61,4</b>
Wang et al. 2018 (215)	Chine	182	2,32	0,698		
Cencini et al. 2020 (15)	Italie	37	2,81			
Keam et al. 2014 (213)	Séoul	447	3			
Marcheseli et al. 2020 (286)	Italie	520	3,5			
Beltran et al. 2020 (24)	Pérou	597	4	0,59	50	60
Sun et al. 2018 (224)	Chine	839	4,6	0,644	44,37	82,75
Ilkkilic et al. 2024 (25)	Inde	94	4,6	0,655	82	46,6
Go et al. 2018 (212)	Corée	232	6			
<b>PLR</b>						
<b>Notre étude</b>		<b>74</b>	<b>190</b>	<b>0,631</b>	<b>63</b>	<b>63,7</b>
Wang et al. 2018 (215)	Chine	182	150	0,631		
Zhao et al. 2017 (287)	Chine	309	170	0,64		
Sun et al. 2018 (224)	Chine	839	187,7	0,587	46,2	72,3
Ilkkilic et al. 2024 (25)	Inde	94	397	0,682	95,1	93,3
<b>LMR</b>						
<b>Notre étude</b>		<b>74</b>	<b>1,53</b>	<b>0,537</b>	<b>81,5</b>	<b>75</b>
Porrata et al. 2014 (203)	Mayo clinic	107	1,1			
Shimono et al. 2019 (225)	Japon	214	1,6			
Bouchama et al. 2016 (288) *	Oran	467	2,1			
Mezhoud – prospective unicentrique 2024 (41) **	Constantine	115	2,4	0,696	68	60
Li et al. 2012 (289)	Chine	438	2,58	0,669		
Rambaldi et al. 2013 (204)	Italie	1057	2,6	0,654	70	53
Wei et al. 2014 (290)	Chine	168	2,6	0,69		
Sun et al. 2018 (224)	Chine	839	2,7	0,704	68,21	67,96
Markovic et al. 2014 (291)	Serbie	222	2,8	0,597	61,9	56,8
Watanabe et al. 2013 (200)	Japon	359	4	0,61		

\* Communication orale – Étude multicentrique- XIII<sup>e</sup> congrès maghrébin d'hématologie, mai 2016, Alger

\*\* Thèse de doctorat – Étude prospective unicentrique, service d'hématologie, CHU de Constantine, Novembre 2024

## 20.2 COMPARAISONS DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### 20.2.1 Répartition géographique

Pour la répartition géographique, la région est prédominait avec 44,6 % des cas dont 18 % provenant de la wilaya de Souk Ahras. Elle était suivie par la région ouest avec 35,1 % des cas dont 23 % issus de la wilaya de Rélizane puis par la région centre qui représentait 20,3 % des cas.

### 20.2.2 Antécédents familiaux de cancer

Dans notre série, 17,5 % des patients présentaient des antécédents familiaux de cancer dont 4 % avaient des antécédents d'hémopathies malignes. Ces données sont proches de celles rapportées par l'étude de Mezhoud (CHU de Constantine, 2024) où 15,8 % des patients avaient des antécédents familiaux de néoplasies et 4,3 % d'hémopathies malignes (41).

L'étude Algéro-Tunisienne (2010–2014) avait relevé des fréquences à 9,8 % de cas rapportés en Algérie et 4,7 % en Tunisie (292). Ces résultats confirment la présence non négligeable d'antécédents familiaux de cancer dans les LDGCB ce qui renforce l'hypothèse d'une prédisposition génétique ou environnementale partagée suggérée par plusieurs études internationales (42).

### 20.2.3 Sexe

Dans notre cohorte, Le sex-ratio homme/femme était de 1,31 traduisant une légère prédominance masculine. Ce constat rejoint les données de la littérature nationale et internationale. L'étude descriptive multicentrique nationale de Boudjerra et al. (2017–2021) et l'étude épidémiologique Algéro-Tunisienne (2010–2014) rapportaient un sex-ratio de 1,29 et 1,4 respectivement (4,292). De même, l'étude multicentrique comparative de Ruppert et al. (2020) incluant 2124 patients à partir de plusieurs essais cliniques majeurs (LNH03-2B, LNH03-6B, LNH985, MegaCHOEP, MinT, RICOVER-60 et UCL) a retrouvé un sex-ratio de 1,29 (10).

### 20.2.4 Âge

Dans notre série, l'âge médian était de 63 ans (17 - 97 ans). Un médian supérieur à celui rapporté par l'étude descriptive multicentrique nationale de Boudjerra et al. (2017–2021) et l'étude épidémiologique Algéro-Tunisienne qui retrouvaient un âge médian de 54 ans (4,266). En revanche, notre résultat concorde avec les données issues des pays occidentaux notamment l'étude de British Columbia où l'âge médian rapporté était de 61 ans (251). De même, l'étude multicentrique comparative de Ruppert et al. a rapporté un âge médian de 63 ans (10).

Dans notre cohorte, la majorité des patients se situaient dans la tranche d'âge 55–74 ans ce qui rapproche des données observées par Boudjerra et al. qui identifiaient un pic entre 51–70 ans

(4). Toutefois, 44,6 % de nos patients étaient âgés de moins de 60 ans, une proportion inférieure à celle rapportée par l'étude de Boudjerra et al. qui a retrouvé 58,36 % (4).

Ces divergences peuvent être attribuées à plusieurs facteurs notamment aux divergences méthodologiques dans les critères d'inclusion de l'étude ainsi qu'aux spécificités des structures hospitalières militaires.

**L'analyse de la répartition de l'âge en fonction des ratios hématimétriques** montre que les groupes de mauvais pronostic se distinguent par une plus grande proportion de patients âgés plus de 60 ans ce qui concorde avec les données de la littérature (Tableau LXXI).

Cette corrélation entre âge avancé et ratios hématimétriques défavorables renforce l'hypothèse d'une synergie entre facteurs biologiques, inflammatoires et démographiques dans le pronostic du LDGCB.

**Tableau LXXI :** Comparaison de la répartition de l'âge en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% âge > 60 ans (Total)	% âge > 60 ans (Ratio concerné)
NLR élevé	Notre étude	74	55,4 %	60,4 %
	Beltran et al. (Pérou, 2018) (217)	121	67	64
	Keam et al. (Corée, 2014) (213)	447	55,9	50,1
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	49,5	44,8
PLR élevé	Notre étude	74	55,4 %	62,9 %
	Zhao et al. (Chine, 2018) (287)	309	42,4	73,6
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	49,5	48,9
LMR bas	Notre étude	74	55,4 %	50 %
	Rambaldi et al. (Italie, 2013) (204)	700	52	50
	Watanabe et al. (Japon, 2014) (200)	359	61,5	61,7

## 20.3 COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES

### 20.3.1 Délai de diagnostic et circonstances de découverte

Dans notre cohorte, le délai de diagnostic moyen était de 4 mois avec des extrêmes allant de 1 à 24 mois. Les circonstances de découverte du LDGCB étaient dominées par les adénopathies périphériques. Ces résultats reflètent un retard diagnostique constaté également dans les études nationales (4,41,293).

### 20.3.2 L'ECOG

À l'inclusion, l'évaluation de l'état général des patients selon le score ECOG a révélé que la majorité (72,97 %) présentait un score  $\geq 2$ . Ce pourcentage est supérieur à ceux rapportés dans

plusieurs études nationales : Louanchi (Alger, 2021) a retrouvé 48%, Mezhoud (Constantine, 2024) 28,7 % et Allouda (Tizi ouzou, 2014) 25 % (41,293,294).

À l'échelle internationale, des résultats variables ont également été rapportés : l'étude de Shi et al. (Chine, 2024) rapportait 68,9 % et l'étude de British Columbia faisait état d'un taux de 41 % (251,295).

**L'analyse de la répartition du score ECOG en fonction des ratios hématimétriques** révèle une tendance marquée. En effet, les patients appartenant aux groupes de mauvais pronostic présentent plus fréquemment un score ECOG  $\geq 2$  (Tableau LXXII).

**Pour le NLR  $\geq 2,06$**  : 79,2 % présentaient un ECOG  $\geq 2$ , un résultat proche de celui rapporté par Beltran et al. (Pérou, 2018) qui a retrouvé un taux de 74 % (217).

**Pour le PLR  $\geq 190$**  : 77,1 % tandis que Wang et al. (Chine, 2018) a rapporté un taux inférieur de 26 % (215).

**Pour le LMR  $< 1,53$**  : 68,8 % des patients présentaient un ECOG  $\geq 2$  dans notre cohorte. Ce résultat est supérieur à ceux retrouvés dans la littérature. Rambaldi et al. (Italie, 2013) a rapporté 42 % et Li et al. (Chine, 2019) 48,9 % (204,289).

Ces résultats confirment que les ratios hématimétriques défavorables sont associés à une altération des conditions physiques générales au diagnostic soulignant leur valeur en tant qu'indicateurs pronostiques cliniques dans le LDGCB et suggère une corrélation entre l'inflammation systémique et l'altération de l'état général.

**Tableau LXXII :** Comparaison de la répartition de l'ECOG en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% ECOG $\geq 2$ (Total)	% ECOG $\geq 2$ (Ratio concerné)
NLR élevé	<b>Notre étude</b>	74	<b>72,97 %</b>	<b>79,2 %</b>
	Beltran et al. (Pérou, 2018) (217)	121	34	74
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	28,5	59,5
PLR élevé	<b>Notre étude</b>	74	<b>72,97 %</b>	<b>77,1 %</b>
	Wang et al. (chine, 2018) (215)	150	22	26
LMR bas	<b>Notre étude</b>	74	<b>72,97 %</b>	<b>68,8 %</b>
	Li et al. (Chine, 2019) (289)	438	13,3	48,9
	Rambaldi et al. (Italie, 2013) (204)	700	26,7	42

### 20.3.3 Les symptômes B

Les symptômes B ont été observés chez 67,6 % des patients de notre cohorte. Ce taux est comparable à celui rapporté dans les études nationales : Louanchi (70 %) et Mezhoud (61,7 %) (41,294). À l'échelle internationale, nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux rapportés par Beltrán et al. (60 %) et par Markovic et al. (50,9 %) (217,291).

**L'analyse de la répartition des symptômes B selon les ratios hématimétriques** montre que les groupes de mauvais pronostic sont caractérisés par une proportion plus élevée de patients présentant des symptômes B (Tableau LXXIII).

**Pour le NLR ≥ 2,06 :** 75,5 %, dépassant celle rapportée par Beltran et al. (60 %) (217).

**Pour le PLR ≥ 190 :** 82,9 %, supérieur au résultat de Zhao et al. (43 %) (287).

Ces observations soulignent une corrélation prononcée entre l'inflammation systémique traduite par des ratios hématimétriques défavorables et la présence de signes cliniques systémiques (symptômes B) au diagnostic. Cette corrélation renforce ainsi la valeur pronostique globale des ratios hématimétriques.

**Tableau LXXIII** : Comparaison des signes généraux (SG) en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% SG + (Total)	% SG + (Ratio concerné)
<b>NLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>67,6 %</b>	<b>75,5 %</b>
	Beltran et al. (Pérou, 2018) (217)	121	68	60
<b>PLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>67,6 %</b>	<b>82,9 %</b>
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	32	43
<b>LMR bas</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>67,6 %</b>	<b>87,5 %</b>

### 20.3.4 Stade Ann Arbor

Dans notre cohorte, 54 % des patients présentaient un stade diffus au diagnostic ce qui rejoint les données rapportées nationales et internationales.

L'étude épidémiologique nationale menée par Boudjerra et al. (n = 1828) a retrouvé une proportion de 57,1 % (4). L'étude de Ruppert et al. (n = 2124) a rapporté 62 % de formes diffuses ainsi que l'étude de Wei et al. (n = 168, Chine 2014) qui a retrouvé 54,1 % (10,290).

**L'analyse de la répartition des stades diffus en fonction les ratios hématimétriques** montre une tendance évidente : les groupes de pronostic défavorable sont majoritairement représentés par une proportion élevée de stades diffus (Tableau LXXIV).

**Pour NLR  $\geq 2,06$**  : 66 % ce qui est cohérent avec les résultats rapportés par Shi et al. (63,5 %) et Keam et al. (61,1 %) confirmant un profil similaire dans différentes populations asiatiques et coréennes (213,295).

**Pour le PLR  $\geq 190$**  : 60 %, un taux qui dépasse légèrement celui observé par Zhao et al. (54 %) et Wang et al. (43 %) (215,287).

**Pour le LMR < 1,53** : 62,5 %, un taux proche des valeurs rapportées par Rambaldi et al. (70 %) et Wei et al. (65,4 %) (204,290). Seul Watanabe et al. qui a rapporté une proportion légèrement plus réduite (51 %) ce qui peut être lié à des différences méthodologiques ou démographiques (200).

Ces résultats confirment que les ratios hématimétriques reflètent également des caractéristiques cliniques agressives au moment du diagnostic telles que l'extension tumorale de la maladie. Leur corrélation avec des stades diffus d'Ann Arbor renforce leur pertinence comme biomarqueurs de sévérité initiale dans le LDGCB.

**Tableau LXXIV :** Comparaison de la répartition des stades diffus en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% des patients stade diffus
<b>NLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>66 %</b>
	Shi et al. (Chine, 2024) (295)	74	63,5
	Keam et al. (Corée, 2014) (213)	447	61,1
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	55
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	54,1
<b>PLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>60 %</b>
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	54
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	43
<b>LMR bas</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>62,5 %</b>
	Wei et al. (Chine, 2014) (290)	168	65,4
	Rambaldi et al. (Italie, 2013) (204)	700	70
	Watanabe et al. (Japon, 2014) (200)	359	51

### 20.3.5 Les atteintes extra ganglionnaires

Pour les localisations extraganglionnaires ( $\geq 2$ ), 39 % des patients de notre série en présentaient, un taux légèrement plus élevé que celui rapporté par Bouchama et al. (31 %) et nettement supérieur à ceux observés dans les études de Mezhoud (19,1 %) et Allouda (18,1 %) (41,288,293). Cette différence pourrait s'expliquer par l'utilisation du PET-scan dans 40 % des cas dans le cadre du bilan d'extension initial ce qui améliore la détection des lésions.

Nos résultats sont similaires aux données internationales : Wu et al. (40,3 %), Porrata et al. (40 %) et Shi et al. (39,2 %) (203,295,296).

#### **L’analyse de la répartition des atteintes extraganglionnaires en fonction des ratios hématimétriques a montré (Tableau LXXV) :**

**Pour le NLR ≥ 2,06 :** 47,2 %, un taux légèrement inférieur à celui rapporté par Beltran et al. (54 %) et Keam et al. (56,4 %) (221,225).

**Pour le PLR ≥ 190 :** 45,7 %, un taux proche de celui rapporté par Wang et al. (43 %) et Zhao et al. (54 %) (215,287).

**Pour le LMR < 1,53 :** 31,3 %, un taux est comparable à celui de Watanabe et al. (31,7 %) mais inférieur à ceux de Wei et al. (50,6 %) et Li et al. (47,2 %) (200,289,290).

Malgré une variabilité entre les études liée probablement aux critères de stratification, techniques d’imagerie ou acaractéristiques des cohortes, une tendance générale se dégage : les ratios hématimétriques défavorables sont souvent associés à une atteinte extraganglionnaire plus étendue et reflète une maladie biologiquement plus agressive.

**Tableau LXXV :** Comparaison de la répartition des atteintes extraganglionnaires en fonction des ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% des patients atteintes extra-ganglionnaires ≥ 2
<b>NLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>47,2 %</b>
	Beltran et al. (Pérou, 2018) (217)	121	<b>54</b>
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	<b>73</b>
	Keam et al. (Corée, 2014) (213)	447	<b>56,4</b>
<b>PLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>45,7 %</b>
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	<b>54</b>
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	<b>43</b>
<b>LMR bas</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>31,3 %</b>
	Watanabe et al. (Japon, 2014) (200)	359	<b>31,7</b>
	Li et al. (Chine, 2012) (289)	438	<b>47,2</b>
	Rambaldi et al. (Italie, 2013) (204)	700	<b>25</b>
	Wei et al. (Chine, 2014) (290)	168	<b>50,6</b>

#### **20.3.6 La masse tumorale bulky**

Dans notre cohorte, la présence d’une masse tumorale bulky  $\geq 7,5$  cm est observée chez 48,65 % des patients, un taux légèrement supérieur à ceux rapportés par les études nationales : Aboura Abdelatif (43,3 %) et Mezhoud (42,6 %) ainsi que par l’étude internationale de Markovic et al. (40,1 %) (41,291,297).

**L’analyse de la répartition de la masse tumorale bulky en fonction des ratios hématimétriques** a objectivé un parallélisme évident entre les groupes de mauvais pronostic et la proportion élevée de patients présentant une masse bulky  $\geq 7,5$  cm.

Pour le **NLR  $\geq 2,06$**  : 54,7 % de patients présentent une masse bulky avec un taux de 60 % et 56,3 % pour le **PLR  $\geq 190$**  et le **LMR  $< 1,53$**  respectivement.

Ce regroupement de facteurs péjoratifs, à la fois biologiques (ratios inflammatoires) et anatomo-cliniques (masse tumorale) suggère un profil inflammatoire et tumoral particulièrement agressif dans notre population. À l’inverse, les études internationales rapportent des fréquences nettement plus faibles (Tableau LXXVI) (200,212,213).

Ces écarts mettent en évidence la spécificité biologique et clinique de notre cohorte soulignant l’intérêt d’adapter les modèles pronostiques aux contextes locaux en intégrant des biomarqueurs simples mais pertinents comme les ratios hématimétriques.

**Tableau LXXVI :** Comparaison de la répartition de la masse tumorale bulky en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% des patients Avec bulky
<b>NLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>54,7 %</b>
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	18,9
	Keam et al. (Corée, 2014) (213)	447	25,5
<b>PLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>60 %</b>
<b>LMR bas</b>	<b>Notre étude</b>	74	<b>56,3 %</b>
	Watanabe et al. (Japon, 2014) (200)	359	18,5

### 20.3.7 Le taux de LDH

Le dosage de LDH au moment du diagnostic a révélé une élévation chez 78,4 % des patients de notre cohorte. Cette proportion est supérieure à celles rapportées dans plusieurs études nationales et internationales. L’étude nationale d’Allouda a rapporté un taux de 69,4 % (293). À l’échelle internationale, Porrata et al. ( $n = 107$ , Mayo Clinic, 2014) rapporte un taux de 62 %, Bento et al. ( $n = 2156$ , Espagne, 2018) 58 % et Ruppert et al. ( $n = 2124$ , 2020) 59 % (10,15,203,226).

**L’analyse de la répartition du taux de LDH en fonction des ratios hématimétriques** a montré une proportion élevée des patients présentant à la fois une élévation de la LDH et des ratios hématimétriques défavorables (Tableau LXXVII).

Pour le **NLR  $\geq 2,06$**  : 86,6 %, un taux proche de ceux rapportés dans les études internationales :

Go et al. rapportent un taux de 81,8 %, Beltran et al. 74 % (212,217)

**Pour le PLR  $\geq 190$**  : 88,6 %, un taux supérieur à ceux rapportés dans la littérature : Wang et al. rapportent seulement 44 % et Zhao et al. 34 % (215,287).

**Pour le LMR < 1,53** : 93,8 %, un taux supérieur aux résultats des études internationales : Rambaldi et al. (68 %), Wei et al. (66,7 %) et Watanabe et al. (53 %) (200,204,290).

Les caractéristiques biologiques de notre cohorte suggèrent une forme tumorale agressive associée à une inflammation systémique et une charge tumorale élevée. Cette parallélisme de l'association entre les ratios hématimétriques et la LDH soutient leur intégration dans de futurs scores pronostiques adaptés à notre population.

**Tableau LXXVII :** Comparaison de la répartition du taux de LDH en fonction les ratios hématimétriques

Ratio hématimétrique	Étude	n	% des patients LDH élevée
<b>NLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>86,6 %</b>
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	81,8
	Beltran et al. (Pérou, 2018) (217)	121	74
<b>PLR élevé</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>88,6 %</b>
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	44
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	34
<b>LMR bas</b>	<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>93,8 %</b>
	Wei et al. (Chine, 2014) (290)	168	66,7
	Rambaldi et al. (Italie, 2013) (204)	700	68
	Watanabe et al. (Japon, 2014) (200)	359	53

### 20.3.8 Le phénotype moléculaire (GCB /non-GCB) selon l'algorithme de Hans

Dans notre cohorte, le sous-type non-GCB prédomine nettement avec 69,4 % des cas. Ces résultats s'inscrivent dans la même tendance observée dans les études nationales et internationales (Tableau LXXVIII) (41,227,291,296–299).

**Tableau LXXVIII :** Comparaison de la répartition selon le phénotype moléculaire

Sous-type moléculaire	Notre Étude n : 74	Mezhoud n : 115 Constantine 2024 (41)	Aboura Abdelatif n : 60 Alger 2020 (297)	Markovic et al. n : 222 Sebia 2014 (291)	Liu et al. n : 302 Chine 2023 (227)	Wu et al. n : 144 Chine 2016 (296)	Wu et al. n : 68 Chine 2021 (299)	Zhou et al. n : 161 Chine 2017 (298)
Non GCB (%)	<b>69,4</b>	65,4	55	54,69	58,3	56,2	61,8	75,8
GCB (%)	<b>30,6</b>	34,6	45	45,31	41,7	43,5	38,2	24,2

**L’analyse de la répartition des sous-types moléculaires en fonction des ratios hématimétriques** dans notre cohorte révèle une prédominance du sous-type non-GCB chez les patients classés défavorables selon ces ratios. Cette tendance rejoint les observations internationales (Tableau LXXIX) (26,212,215,287,290). Ces constatations soutiennent le parallélisme observé dans nos résultats entre les profils hématimétriques défavorables et les autres facteurs pronostiques péjoratifs tels que le sous-type moléculaire non-GCB qui est connu pour son profil tumoral plus agressif.

**Tableau LXXIX :** Comparaison de la répartition selon le phénotype moléculaire

Ratio hématimétriques	Étude	n	non-GCB (%)	GCB (%)
NLR élevé	Notre étude	<b>74</b>	<b>49,1 %</b>	<b>20,8 %</b>
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	68	32
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	72	24
PLR élevé	Notre étude	<b>74</b>	<b>37,1 %</b>	<b>22,9</b>
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	59,3	40,6
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	70	20
LMR bas	Notre étude	<b>74</b>	<b>43,8 %</b>	<b>18,8 %</b>
	Vajavaara et al. (Finlande, 2022) (26)	112	40	38
	Wei et al. (Chine, 2014) (290)	168	67,9	32,1

## 20.4 COMPARAISON DES RÉPARTITIONS DES PATIENTS SELON LES SCORES PRONOSTICS

### 20.4.1 Le score IPI

Selon l’IPI, 66,2 % des patients de notre cohorte présentaient un score élevé (IPI > 2) traduisant une majorité de formes cliniques à mauvais pronostic. Cette proportion de formes à haut risque est plus importante que celle rapportée dans les études nationales notamment celle d’Allouda et de Mezhoud (41,293). En revanche, nos résultats s’alignent davantage avec ceux des études

internationales ayant utilisé la même méthodologie comme Ilkkilik et al., Wang et al. et Shi et al. (Tableau LXXX) (25, 293,298).

**Tableau LXXX : Comparaison de Répartition selon le score pronostic IPI**

IPI	Notre étude n : 74	Ilkkilik et al. n : 96 inde 2024 (25)	Wang et al. n : 749 Chine 2023 (300)	Shi et al. n : 74 Chine 2024 (295)	Allouda n : 124 Tizi ouzou 2014 (293)
Faible %	18,9	IPI ≤ 2	IPI ≤ 2	12,7	22,8
Int faible %	14,9	33,8 %	33,4 %	23,6	13,5
Int élevé %	18,9	IPI > 2	IPI > 2	19,1	18,9
Élevé %	47,3	66,2 %	64,6 %	44,5	44,6

**L’analyse de la répartition selon le score IPI en fonction des ratios hématimétriques** montre une forte association entre les profils inflammatoires défavorables et un score IPI élevé (Tableau LXXXI).

**Pour le NLR ≥ 2,06 :** 79,3 %, un taux supérieur à celles rapportées par Go et al. et Beltran et al. (212,217).

**Pour le PLR ≥ 190 :** 74,3 % tandis que Zhao et al. ont rapporté seulement 46 % et Wang et al. 33 % (215,287).

**Pour le LMR < 1,53 :** 75 %, un taux proche de celui rapporté par Wei et al. et Porrata et al. (203,290).

Nos résultats soulignent l’existence d’un parallélisme cohérent entre les groupes à pronostic défavorable, les données clinico-biologiques et les ratios hématimétriques.

**Tableau LXXXI : Comparaison de la répartition selon le score IPI en fonction des ratios**

Ratio hématimétriques	Étude	n	IPI ≥ 2 (%)
NLR élevé	Notre étude	74	79,3 %
	Go et al. (Corée, 2017) (212)	232	62,2
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	121	61
PLR élevé	Notre étude	74	74,3 %
	Zhao et al. (Chine, 2017) (287)	309	46
	Wang et al. (Chine, 2018) (215)	181	33
LMR bas	Notre étude	74	75 %
	Wei et al. (Chine, 2014) (290)	168	69,1
	Porrata et al. (mayo clinic, 2014) (203)	107	64

#### 20.4.2 Le score NCCN-IPI

Selon le score pronostique NCCN-IPI, des résultats comparables sont observés concernant l'association entre NLR élevé et haut risque clinique. Dans notre cohorte, 81,2 % des patients ayant un NLR élevé relèvent du groupe à haut risque ce qui confirme le lien étroit entre inflammation systémique et pronostic défavorable. Cette tendance est également observée dans les études internationales : Go et al. ont rapporté un taux de 81,1 % et Beltran et al. 75 % (212,217).

### 20.5 COMPARAISON DES REPONSES THERAPEUTIQUES

#### 20.5.1 Comparaison globale

Parmi les 68 patients évaluables de notre cohorte, le TRG était de 66,2 % qui est proche de l'étude nationale de Louanchi (70,2 %) et inférieurs à ceux rapportés par les autres études nationales notamment Allouda et Mezhoud (41,293,294). Sur le plan international, nos résultats restent également inférieurs à ceux rapportés dans la littérature (Tableau LXXXII) (296,300,301). Il convient toutefois de souligner qu'un nombre important de patients de notre cohorte ont bénéficié d'une évaluation thérapeutique intermédiaire et finale par PET-scan. Cet examen est reconnu pour sa sensibilité supérieure dans la détection de la maladie résiduelle ce qui a permis une évaluation plus précise de la réponse au traitement. Par ailleurs, notre échantillon se distingue par une forte proportion de patients à mauvais pronostic tant sur le plan clinique (ECOG, IPI) que biologique (ratios hématimétriques défavorables, Phénotype non-GCB). Cela pourrait expliquer la proportion plus élevée d'échecs thérapeutiques dans notre série.

**Tableau LXXXII : Comparaison des réponses thérapeutiques**

Type de réponse	Notre étude n : 74	Louanchi n : 96 Alger 2022 (294)	Allouda n : 124 Tizi ouzou 2014 (293)	Mezhoud n : 115 Constantine 2024 (41)	Vlatka n : 153 Croatie 2022 (301)	Wang et al. n : 749 Chine 2023 (300)	Wu et al. n : 144 Chine 2016 (296)
<b>TRG</b>	<b>66,2 %</b>	70,2	87,2	85,6	73,2	79,2	84,1
<b>RC - RMC</b>	<b>55,9 %</b> <b>65,8 %</b>	67	61,2	79,8			
<b>RP</b>	<b>10,3 %</b>	3,2	26	5,8			
<b>Échec</b>	<b>33,8 %</b>	28,8	12,8	14,4	26,8	20,2	21,2

## 20.5.2 Comparaison selon les ratios hématimétriques

### 20.5.2.1 Selon le NLR

Dans notre cohorte, le groupe  $\text{NLR} < 2,06$  présente des résultats thérapeutiques nettement plus favorables : un TRG de 85 % contre seulement 45,8 % pour le groupe à  $\text{NLR} \geq 2,06$ . De même, une RMC est observée chez 65 % contre 25 % dans le groupe à  $\text{NLR} \geq 2,06$ . Ces résultats s'inscrivent dans la tendance observée à l'échelle internationale (Tableau LXXXIII).

Go et al. rapportent un taux de RC de 83,5 % chez les patients à  $\text{NLR} < 6$  contre 51,6 % pour les NLR élevés (212). Dans l'étude indienne de Ilkilic et al. (2024), la RMC était atteinte chez 70,2 % des patients à NLR bas contre 29,8 % pour les NLR élevés ( $p = 0,009$ ) (25). Keam et al. (Corée, 2014) confirment également cette tendance avec un taux de RC de 84,2 % versus 69,1 % et un taux de progression plus faible chez les NLR bas (20,1 % vs 35,1 %) (213). Beltran et al. (Pérou, 2018) notent un taux de RC de 74 % chez les NLR bas contre 46 % chez les NLR élevés avec des taux d'échec passant de 16 % à 36 % chez les NLR élevés (217). L'étude multicentrique latino-américaine du GELL (2020) renforce cette association en identifiant un  $\text{NLR} \geq 4$  comme facteur prédictif d'absence de RC (24). Nos résultats confirment l'impact prédictif du NLR sur la réponse thérapeutique notamment la RMC.

**Tableau LXXXIII :** Comparaison des réponses thérapeutiques selon le NLR

Étude	Seuil NLR	NLR bas Réponses (%)	NLR élevé Réponses (%)
<b>Notre étude n : 74</b>	<b>2,06</b>	TRG : 85 % RMC : 65 % RP : 5 % Échec : 15 %	TRG : 45,8 % RMC : 25 % RP : 12,5 % Échec : 41,7 %
<b>Go et al. n : 232 Corée (2017) (212)</b>	6	RC : 83,5 Échec : 16,5	RC : 51,6 Échec : 48,4
<b>Ilikilic et al. n : 94 Inde (2024) (25)</b>	NLR Médian 2,9 vs 5	RMC : 70,2 $p = 0,009$	RMC : 29,8 $p = 0,009$
<b>Keam et al. n : 447 Corée (2014) (213)</b>	3	RC : 84,2 Progression : 20,1	RC : 69,1 Progression : 35,1
<b>Beltran et al. n : 121 Pérou (2018) (217)</b>	6	RC : 74 RP : 10 Échec : 16	RC : 46 RP : 19 Échec : 36
<b>Beltran et al. n : 597 GELL (2020) (24)</b>	4	NLR < 4 = prédictif de RC	

### 20.5.2.2 Selon le PLR

Un PLR < 190 est associé à un meilleur pronostic avec un TRG élevé à 78,4 % dont 51,4 % de RMC. En revanche, les patients présentant un PLR ≥ 190 affichent un TRG nettement plus faible (51,5 %) et une RMC de seulement 19,3 %. Cette différence est statistiquement significative et souligne le rôle discriminant du PLR dans la prédition de la réponse au traitement.

Nos résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Ilkilic et al. renforçant l'intérêt du PLR comme biomarqueur prédictif (Tableau LXXXIV) (25).

**Tableau LXXXIV : Comparaison des réponses thérapeutiques selon le PLR**

Étude	Seuil PLR	PLR bas Réponses (%)	PLR élevé Réponses (%)
Notre étude n : 74	190	TRG : 78,4 % RMC : 51,4 % Échec : 21,6 % <b>p : 0,04</b>	TRG : 51,5 % RMC : 19,3 % Échec : 48,5 %
Ilkilic et al. n : 94 (2024) (25)	Médian 185,7 Médian 230,2	RMC : 70,2 % <b>p : 0,002</b>	RMC : 29,8 %

### 20.5.2.3 Selon le LMR

En dehors de la RMC qui suit la tendance attendue, nos résultats montrent paradoxalement un TRG plus élevé dans le groupe à LMR bas considéré comme de mauvais pronostic. Cette observation pourrait s'expliquer par la taille réduite de l'échantillon. Les données comparatives entre nos résultats et celles de la littérature sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau LXXXV).

**Tableau LXXXV : Comparaison des réponses thérapeutiques selon le LMR**

Étude	Seuil LMR	LMR élevé Réponses (%)	LMR bas Réponses (%)
Notre étude N : 74	1,53	RG : 64,3 % <b>RMC : 37,8 %</b> RP + Échec : 45,1 %	RG : 73,2 % <b>RMC : 33,1 %</b> RP + Échec : 40,2 %
Cencini al. n : 37 (Italie, 2020) (15)	2,71	RP + Échec : 25	RP + Échec : 33,3
Markovic al. n : 222 (Serbie, 2014) (291)	2,8	RG : 92,85	RG : 74,54
Rambaldi al. n : 700 (Italie, 2013) (204)	2,6	RG : 93	RG : 81
Porrata et al. n : 107 (mayo clinic, 2014) (203)	1,1	RMC : 40 RP : 60	RMC : 18 RP : 82
Li et al. n : 438 (Chine, 2012) (289)	2,58	RC : 78,9 Échec : 4	RC : 61,5 Échec : 9,24

## 20.6 COMPARAISON DES SURVIES (SG, SSP)

En matière de SG et de SSP, les résultats de notre étude (SG à 27 mois : 78,1 %; SSP : 62 %) s'inscrivent dans la lignée des données nationales et internationales disponibles (Tableau LXXXVI).

En comparaison, les études nationales d'Aboura abdelatif et Mezhoud rapportent respectivement une SG de 79,8 % et 75,5 % à 2 ans, avec des SSP de 71,7 % et 71,2 %, ce qui traduit une certaine homogénéité des résultats au niveau national (41,297).

À l'échelle internationale, l'étude de Prochazka et al. (MD Anderson, 2016 ; n = 539) met en évidence à 1 ans, une SG de 83,8 % et une SSP de 76,9 % tandis qu'à 5 ans, une SG de 62,4 % et une SSP de 55,8 % (302).

Ces comparaisons suggèrent que les résultats obtenus dans notre cohorte sont globalement cohérents avec ceux rapportés tant sur le plan national qu'international avec des taux de survie satisfaisants à moyen terme.

**Tableau LXXXVI :** Comparaison des survies (SG, SSP)

Notre étude n : 74	Allouda n : 124	Aboura Abelatif n : 60 2014 (293)	Mezhoud n : 115 2020 (297)	Prochazka et al. n : 539 MD anderson 2016 (302)
27 mois	2 ans	2 ans	2 ans	1 an    5 ans
SG	78,1%	79,8%	75,5	83,8    62,4
SSP	62%	71,7%	71,2	76,9    55,8

### 20.6.1 Comparaison des survies selon les ratios hématimétriques

#### 20.6.1.1 Selon le NLR

L'analyse de la SG et de la SSP selon le NLR dans notre étude confirme le rôle pronostique majeur de ce biomarqueur. Les patients ayant un NLR  $\geq 2,06$  présentent une SG significativement réduite (71,2 % contre 95,2 %) ainsi qu'une SSP inférieure (52,9 % contre 85 %) par rapport à ceux avec un NLR bas. Ces différences sont statistiquement significatives, avec des OR de 7,11 pour la SG et de 3,72 pour la SSP qui témoignent de risques accrus de progression et de décès. Ces résultats s'inscrivent dans une tendance largement observée à l'échelle internationale (Tableau LXXXVII).

Les grandes cohortes multicentriques (Beltran et al., Keam et al., Sun et al., Go et al.) rapportent toutes une diminution marquée de la SG et de la SSP chez les patients avec NLR élevé indépendamment du seuil utilisé (212,213,217,224). De même, les données asiatiques (Wang et al.,

Zhao et al., Sun et al., Go et al.) soulignent des écarts significatifs entre groupes avec parfois des différences de plus de 30 % en survie (212,215,224,287).

Ainsi, les données de notre cohorte rejoignent un consensus international en faveur de l'intégration du NLR comme marqueur pronostique fiable dans le LDGCB. Son utilisation pourrait contribuer à affiner la stratification initiale du risque et guider une intensification thérapeutique précoce pour les patients à NLR élevé.

**Tableau LXXXVII : Comparaison des survies selon le NLR**

Étude	NLR seuil		SG (%)	SSP (%)
<b>Notre étude n : 74</b>	<b>NLR &lt; 2,06</b>	<b>à 27 mois</b>	<b>95,2 %</b>	<b>85 %</b>
	<b>NLR ≥ 2,06</b>		<b>71,2 %</b>	<b>52,9 %</b>
Beltran et al. n : 597 (GELL, 2020) (24)	< 4	à 2 ans	52,9	
	≥ 4		37,9	
Beltran et al. n : 121 (Pérou, 2018) (217)	< 6	à 2 ans	81,7	74,4
	≥ 6		42,8	9,2
Wang et al. n : 182 (Chine, 2018) (215)	< 2,32	à 2 ans	83,7	80
	≥ 2,32		78,1	74
Wang et al. n : 224 (Chine, 2021) (303)	< 3,55			
	≥ 3,55			
Zhao et al. n : 309 (Chine, 2017) (287)	< 2,9	Différence significative		
	≥ 2,9			
Sun et al. n : 839 (Chine, 2018) (224)	< 4,6	à 3 ans	89	82,3
	≥ 4,6		68,8	60,9
Go et al. n : 232 (Chine, 2018) (212)	< 6	à 5 ans	63,7	61,1
	≥ 6		30	27,4
Keam et al. n : 447 (Corée, 2014) (213)	< 3	à 2 ans	87,7	85,2
	≥ 3		66,7	64,5
Marcheselli et al. n : 520 (Italie, 2020) (286)	< 3,5	à 5 ans	72	
	≥ 3,5		60	

### 20.6.1.2 Selon le PLR

L'analyse de la SG et de la SSP en fonction du PLR dans notre étude met en évidence une association statistiquement significative entre un PLR élevé ( $\geq 190$ ) et une détérioration des pronostics. Les patients avec un PLR élevé ont une SG réduite (47,3 % contre 87,2 %) et un taux de SSP significativement plus bas (52,9 % contre 73,4 %) avec des OR de 3,36 pour la SG et de 2,46 pour la SSP. Ces résultats rejoignent les données issues de plusieurs grandes études asiatiques (Tableau LXXXVIII).

L'étude de Wang et al. a montré une réduction du taux de SG de 84,8 % à 76,4 % et du taux de SSP de 82,6 % à 71,1 % en cas de PLR élevé (215). De même, l'étude de Sun et al. a rapporté

une différence de 11 % en SG et 12 % en SSP selon le niveau du PLR (224). Les travaux de Zhao et al. et Wang et al. confirment également l'impact délétère d'un PLR élevé sur les issues de SG et SSP (215,287).

Notre étude a confirmé le rôle du PLR comme biomarqueur pronostique pertinent dans le LDGCB. Son intégration dans les modèles prédictifs initiaux pourrait contribuer à identifier les patients à haut risque et à adapter précocement leur stratégie thérapeutique.

**Tableau LXXXVIII : Comparaison des survies selon le PLR**

Étude	PLR seuil	SG (%)	SSP (%)
<b>Notre étude n : 74</b>	<b>PLR &lt; 190</b>	<b>à 27 mois</b>	<b>73,4 %</b>
	<b>PLR ≥ 190</b>	<b>47,3 %</b>	<b>52,9 %</b>
Wang et al. n : 182 (Chine, 2018) (215)	< 150 ≥ 150	à 2 ans 76,4	82,6 71,1
Wang et al. n : 224 (Chine, 2021) (303)	< 216 ≥ 216		Différence significative
Zhao et al. n : 309 (Chine, 2017) (287)	< 170 ≥ 170		Différence significative
Sun et al. n : 839 (Chine, 2018) (224)	< 187,7 ≥ 187,7	à 3 ans 76,6	81,1 69,1

#### 20.6.1.3 Selon le LMR

Dans notre cohorte, les patients ayant un LMR  $\geq 1,53$  présentaient des tendances pronostiques plus favorables avec un taux de SG de 79,3 % contre 73,3 % chez ceux ayant un LMR  $< 1,53$  ainsi qu'une SSP de 66,7 % contre 60,7 % respectivement. Toutefois, ces différences n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique ce qui est lié probablement à un nombre limité d'événements dans chaque groupe.

Les données de la littérature s'accordent sur le caractère péjoratif d'un LMR bas en termes de pronostic (Tableau LXXXIX).

Pour les études nationales, l'étude prospective unicentrique de Mezhoud (Constantine, 2023) rapporte un écart de 27 % de SG à 5 ans en fonction du LMR (41). Ainsi que l'étude rétrospective de Bouchama et al. qui ont rapporté une différence de survie de 61 mois contre 16 mois du groupe LMR bas (288). Toutefois, ces études ne reposent pas sur la même méthodologie que la nôtre. Sur le plan international, Watanabe et al. (Japon, 2013) et Sun et al. (Chine, 2018) montrent des SG à 5 et 3 ans significativement meilleures chez les patients avec un LMR élevé (200).

Le Spanish Lymphoma Group (GELATMO, Bento et al. 2019) avec plus de 2000 patients rapporte une différence de 16 % sur la SSP à 30 mois (226).

Ainsi, bien que nos résultats ne soient pas significatifs, ils s'inscrivent dans une tendance largement documentée dans la littérature : un LMR élevé est associé à de meilleures issues cliniques tant pour la SG que pour la SSP. Ces données soulignent l'intérêt de considérer le LMR comme biomarqueur pronostique complémentaire, à intégrer dans les futures stratifications de risque.

**Tableau LXXXIX :** Comparaison des survies selon le LMR

Étude	Seuil LMR		SG (%)	SSP (%)
<b>Notre étude n : 74</b>	<b>LMR ≥ 1,53</b> <b>LMR &lt; 1,53</b>	<b>à 27 mois</b>	<b>79,3 %</b> <b>73,3%</b>	<b>66,7 %</b> <b>60,7 %</b>
Mezhoud n : 115	≥ 2,4	à 5 ans	78,3	79,9
Étude prospective unicentrique (Constantine, 2024) (41)	< 2,4		51,5	60,4
Bouchama et al. n : 467 (Oran, 2016) (288)	≥ 2,1 < 2,1	à 5 ans à 20 mois	61 mois 93,84	16 mois 92,3
Vajavaara et al. n : 112 (Finlande, 2022) (26)	≥ 1,71 < 1,71	à 40 mois	91,48 90,7	85,1 90,76
			78,7	70,2
Watanabe et al. n : 359 (Japan, 2013) (200)	≥ 4 < 4	à 5 ans	92,3 76,8	85,4 65,4
Wei et al. n : 168 (Chine, 2014) (290)	≥ 2,6 < 2,6	à 5 ans	85,2 65,1	78,2 49,2
Zhao et al. n : 309 (Chine, 2017) (287)	≥ 2,65 < 2,65		Différence significative	
Sun et al. n : 839 (Chine, 2018) (224)	≥ 2,7 < 2,7	à 3 ans	91,4 70	83,9 63,2
Shimono et al. n : 214 (Japan, 2019) (225)	≥ 1,6 < 1,6	à 2 ans	64,9 43	
Rambaldi et al. n : 1057 (Italie, 2013) (204)	≥ 2,6 < 2,6	à 4 ans	86 72	
Markovic et al. n : 222 (Serbie, 2014) (291)	≥ 2,8 < 2,8	à 5 ans	66 43	60 40
Bento et al. n : 2156 (GELATMO, 2019) (226)	≥ 2,25 < 2,25			à 30 mois 63,4 % 47,3 %

## 20.6.2 Comparaison des survies (SG, SSP) selon les paramètres clinico-biologiques des patients et stratifiées par les ratios hématimétriques

### 20.6.2.1 Comparaison des survies (SG, SSP) selon l'âge

Dans notre étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de SG et de SSP entre les patients âgés de moins de 60 ans et ceux de 60 ans et plus. Ces résultats

sont en accord avec plusieurs études nationales notamment celles menées par Allouda, Mezhoud et Bouchama et al., ainsi qu'avec des travaux internationaux tels que ceux de l'étude multicentrique de GELTAMO (Espagne, 2019, n : 2156), du GELL (Amérique latine, 2020, n : 597), de Wang et al. (Chine, 2021, n : 224), de Beltran et al. (Pérou, 2018, n : 121) et de Keam et al. (Corée, 2014, n : 447) (24,41,213,217,226,288,293,303).

**Concernant les ratios hématimétriques,** l'analyse a montré que les patients ayant un NLR  $\geq$  2,06 dans notre cohorte ont révélé une différence significative entre l'âge et la SG suggérant que l'âge avancé pourrait constituer un facteur de risque pronostique défavorable dans ce sous-groupe. Cette observation rejoint les conclusions rapportées dans les études menées en Corée par Go et al. en 2018 et Keam et al. en 2014 renforçant l'idée que l'impact pronostique de l'âge pourrait dépendre du contexte inflammatoire évalué par des biomarqueurs comme le NLR (212,213).

#### **20.6.2.2 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le sexe**

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative en termes de SG et de SSP entre les hommes et les femmes. Ces résultats sont en accord avec les données rapportées par des études nationales notamment celles d'Allouda et de Mezhoud ainsi qu'avec plusieurs travaux internationaux tels que ceux de Beltran et al. et Shimono et al. (41,217,225,293).

**Concernant les ratios hématimétriques,** notre étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre le sexe et les valeurs de NLR, PLR ou LMR. Ces résultats rejoignent les données de la littérature :

Pour le NLR, les études de Fan et al., Keam et al., Go et al. et Beltran et al. (212,213,217,304). Pour le PLR, les études de Zhao et al., Wang et al., Saeed et al. et Chen et al. (215,218,287,305). Pour le LMR, les études de Vajavaara et al., Shimono et al., Rambaldi et al., Porrata et al. et Bento et al. (26,203,204,225,226). L'ensemble de ces données suggère que le sexe ne constitue pas un facteur pronostique majeur dans l'évaluation de la SG ou de la SSP dans le LDGCB traité par R-CHOP 21.

#### **20.6.2.3 Comparaison des survies (SG, SSP) le score ECOG**

Dans notre étude, une relation significative a été observée entre le score ECOG et la SG. Les patients présentant un score ECOG élevé  $\geq 2$  ayant une SG inférieure ce qui est en accord avec les résultats rapportés par les études nationales d'Allouda et de Mezhoud ainsi que par plusieurs

études internationales (41,293). Parmi celles-ci, Beltran et al., Wang et al., Watanabe et al., Bento et al. (GELTAMO, Espagne), Marcheselli et al. et Prochazka et al. (MD Anderson) ont tous montré une association défavorable entre un score ECOG élevé et la SG (200,215,217,226,286,302).

Pour la SSP, bien que notre analyse ait révélé un taux de SSP de 71,4 % chez les patients ayant un ECOG < 2 contre 58 % chez ceux avec un ECOG  $\geq 2$ , cette différence n'était pas statistiquement significative. Cette relation pourrait être influencée par la taille de l'échantillon ou la distribution des événements.

Toutefois, ces résultats sont globalement cohérents avec ceux de Watanabe et al. (n : 359), Beltran et al. (n : 597), Bento et al. (n : 2150) et Keam et al. (n : 447) qui ont souligné le rôle pronostique du score ECOG sur la SSP dans des cohortes plus substantielles (24,200,213,226).

#### **20.6.2.4 Comparaison des survies (SG, SSP) selon les symptômes B**

Dans notre étude, l'analyse de la SG et de la SSP en fonction de la présence de symptômes B n'a montré aucune différence statistiquement significative. Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature notamment par Beltran et al. et Wang et al., qui n'ont pas non plus mis en évidence de lien significatif entre la présence de symptômes B et les paramètres de survie (24,303).

#### **20.6.2.5 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le Stade Ann Arbor**

Dans notre étude, la comparaison des survies selon le stade Ann Arbor a révélé que les patients au stade localisé présentaient une SG de 81,8 % contre 75 % pour les stades diffus. Cette différence n'était pas statistiquement significative ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude de Li et al. (2012, Chine, n = 438) (289).

Par contre, La SSP était significativement influencée par le stade de la maladie. Ces observations rejoignent celles rapportées par Bento et al. (2019, Espagne, GELTAMO, n = 2156) et Keam et al. (2014, Corée, n = 447) (213,226).

**Concernant les ratios hématimétriques**, une analyse plus fine selon le LMR montre que parmi les patients ayant un LMR  $\geq 1,53$ , ceux au stade localisé présentaient une SSP moyenne de 21,97 mois contre 14,75 mois chez ceux au stade diffus suggérant une meilleure réponse au traitement pour les formes localisées même dans les sous-groupes biologiquement favorables.

#### **20.6.2.6 Comparaison des survies (SG, SSP) selon la masse tumorale bulky**

Dans notre étude, la présence d'un bulky  $\geq 7,5$  cm était associée à une tendance défavorable en termes de SG et de SSP bien que les différences observées ne soient pas statistiquement significatives. Ces résultats rejoignent ceux rapportés par Bouchama et al. (2016, Oran, étude multicentrique, n = 467) et Shimono et al. (2019, Japon, n = 214) qui ont également observé une tendance péjorative liée à la présence de masse tumorale volumineuse sans relation statistiquement significative (225,288).

#### **20.6.2.7 Comparaison des survies (SG, SSP) selon les localisations extra-ganglionnaires**

Dans notre étude, les patients ayant plus de deux localisations extra-ganglionnaires présentaient une SG et une SSP plus faible bien que cette différence ne soit pas toujours significative. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Beltran et al. et Li et al. (217,289).

Concernant les ratios hématimétriques, les patients à LMR  $\geq 1,53$  avaient une SSP significativement inférieure par rapport à ceux ayant moins de deux localisations (73,1 % vs 84,4 %). Ces résultats soulignent que même en présence d'un bon indicateur biologique, le nombre de localisations extra-ganglionnaires reste un facteur pronostique défavorable.

#### **20.6.2.8 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le phénotype moléculaire (GCB / non-GCB)**

Le phénotype moléculaire GCB est associé à de meilleures survies que le phénotype non-GC. Bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives, elles sont en accord avec les résultats rapportés par Abboura Abdelatif (2020, Algérie, n : 60) ainsi que par plusieurs études internationales (Wang et al. 2018 ; Zhao et al. 2017 ; Wu et al. 2016) qui ont également observé des écarts de survie non significatifs entre les deux phénotypes (215,287,296,297). Ces données suggèrent néanmoins une tendance favorable du phénotype GCB sur le pronostic.

#### **20.6.2.9 Comparaison des survies (SG, SSP) selon le taux de LDH**

Les patients avec un taux de LDH élevé présentaient une SG et une SSP significativement plus faibles. Cette différence est confirmée par plusieurs études nationales notamment celles d'Al-louda Abdelatif et de Mezhoud ainsi que par des études internationales telles que celles de Beltran et al., Wang et al., Wang et al., Watanabe et al. et Marcheseli et al. (24,41,200,215,286,293,303). Ces résultats soulignent l'importance du taux de LDH comme facteur pronostique clé dans l'évaluation du LDGCB et renforcent son rôle dans la stratification des patients pour une prise en charge adaptée.

### 20.6.3 Comparaison des survies selon les scores IPI

#### 20.6.3.1 Le score IPI

La SG diminue progressivement avec l'élévation du score pronostique IPI. Les taux de SG observés étaient de 100 % dans le groupe à faible risque, 81,8 % dans le groupe à risque intermédiaire-faible, 76,8 % dans le groupe à risque intermédiaire-elevé et 68,6 % dans le groupe à haut risque. Toutefois, bien que cette tendance corresponde à la stratification pronostique attendue, elle n'atteint pas le seuil de significativité statistique ce qui est en accord avec les données de la littérature notamment les études de Li et al. et Batty et al. qui n'ont pas non plus trouvé de significativité statistique (306).

Afin de mieux explorer la valeur discriminante de l'IPI, **une classification binaire** a été appliquée en regroupant les patients selon un seuil d' $IPI < 3$  (faible risque) versus  $IPI \geq 3$  (haut risque). Cette dichotomisation révèle une différence statistiquement significative de la SG. Ce mode de regroupement est d'ailleurs couramment utilisé dans la littérature notamment dans l'étude de Rambaldi et al. (Italie, 2013, n = 1057) qui rapporte une SG à 4 ans de 89 % dans le groupe à faible risque contre 63 % dans le groupe à haut risque ainsi que dans d'autres travaux internationaux tels que ceux de Wang et al., Ilkkilic et al., Batty et al., Porrata et al., Zhou et al. et Li et al. (25,203,204,215,289,307,308).

Une observation notable émerge de l'analyse des taux de SSP selon les sous-groupes de l'IPI : alors qu'une hiérarchie décroissante de la SSP était attendue avec l'augmentation du score pronostique, le groupe intermédiaire-elevé présente paradoxalement une SSP légèrement supérieure à celle du groupe intermédiaire-faible (76,9 % contre 70 %). Cette inversion partielle de tendance peut refléter une hétérogénéité intra-groupe, des facteurs pronostiques non captés par l'IPI seul ou encore l'influence d'autres variables telles que les ratios hématimétriques. Cette observation souligne ainsi les limites de l'IPI pris isolément pour prédire la SSP et renforce la pertinence d'une approche pronostique combinée.

#### 20.6.3.2 Selon le score R-IPI

Dans notre étude, la SG variait de manière significative selon la stratification pronostique en trois groupes. Ces résultats sont en accord avec plusieurs données de la littérature notamment celles rapportées par Wu et al., Marcheselli et al., Prochaska et al., ainsi que par Irigoin et al. (2019, Uruguay, n = 171) qui a observé des taux de SG à 4 ans de 100 % (très bon pronostic), 73 % (bon pronostic) et 47 % (mauvais pronostic) (286,296,302,309).

Pour la SSP, les taux observés suivaient également la hiérarchie de risque sans différence statistiquement significative suggérant que d'autres facteurs pourraient intervenir dans la prédiction de la SSP.

#### **20.6.3.3 Selon le score NCCN - IPI**

Dans notre étude, la SG variait en fonction de la stratification pronostique sans toutefois respecter la hiérarchie attendue des niveaux de risque. Nos résultats rejoignent les données de Prochaska et al., qui n'avait également pas observé de différence significative ni pour la SSP ni pour la SG (302). Cette inversion partielle de tendance suggère une possible hétérogénéité au sein des groupes de l'IPI-NCCN et souligne ses limites en tant qu'outil de stratification pronostique unique. Cependant, **une stratification binaire** des patients entre deux groupes : groupe à faible risque ( $IPI-NCCN \leq 3$ ) et groupe à haut risque ( $IPI-NCCN > 3$ ) a permis de mettre en évidence une différence significative en termes de SG. Ce résultat souligne l'intérêt d'un regroupement simplifié pour améliorer la lisibilité pronostique du score IPI-NCCN.

#### **20.6.4 Comparaison des survies (SG, SSP) selon les réponses thérapeutiques**

Dans notre étude, la réponse au traitement s'est révélée être un facteur pronostique déterminant tant pour la SG que pour la SSP. Ces différences étaient hautement significatives.

**Concernant les ratios hématimétriques**, l'analyse croisée avec les ratios hématimétriques montre également une valeur pronostique notable. Un NLR bas et un PLR bas étaient significativement associés à une meilleure réponse au traitement en particulier à l'obtention d'une RMC. Ces biomarqueurs prédisaient également des SG et SSP nettement supérieures.

Ces résultats soulignent que les ratios hématimétriques sont des indicateurs précoces fiables de la réponse au traitement mais aussi des facteurs pronostiques indépendants à long terme. Leur intégration dans les modèles pronostiques pourrait améliorer la prise en charge personnalisée des patients.

### **20.7 FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS : COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIÉE**

#### **20.7.1 Facteurs pronostiques indépendants associés à la SG**

Dans notre étude, l'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs qui se sont révélés indépendamment associés à une diminution significative de la SG. Il s'agit notamment :

- **Un NLR  $\geq 2,06$ , un PLR  $\geq 190$ , un taux de LDH élevé, un score ECOG  $\geq 2$  et une mauvaise réponse thérapeutique au R-CHOP-21.**

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études internationales ayant identifié des facteurs similaires dans leurs analyses multivariées. Le tableau suivant résume les principales publications de référence (Tableau XC) :

**Tableau XC : Facteurs pronostiques indépendants associés à la SG**

Étude	Effectif (n)	Facteur indépendant associé à la SG	Seuil
<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>- NLR, PLR - LDH, ECOG - Réponse thérapeutique au RCHOP 21</b>	<b>NLR : 2,06 PLR : 190</b>
Wilcox et al. (2011, Mayo Clinic) (310)	366	LDH	
Zhao et al. (2017, Chine) (287)	309	PLR	PLR : 170
Watanabe et al. (2013, Japon) (200)	359	ECOG	
Markovic et al. (2014, Serbie) (291)	222	LDH	
Beltran et al. (2018, Pérou) (217)	121	NLR	NLR : 6
Wang et al. (2018, Chine) (215)	182	LDH, ECOG, PLR	PLR : 150
Zhou et al. (2016, Chine) (308)	253	LDH	
Beltran et al. (2020, GELL) (24)	597	NLR, ECOG	NLR : 4
Go et al. (2018, Corée) (212)	232	NLR, ECOG, LDH	NLR : 6
Keam et al. (2014, Corée) (213)	447	NLR, ECOG, LDH	NLR : 3

### 20.7.2 Facteurs pronostiques indépendants associés à la SSP

Dans notre étude, l'analyse multivariée a mis en évidence trois facteurs indépendamment associés à une réduction de la SSP :

- Un NLR élevé ( $\geq 2,06$ ), un PLR élevé ( $\geq 190$ ) et mauvaise réponse thérapeutique au R-CHOP-21.**

Nos résultats rejoignent plusieurs études internationales ayant identifié des facteurs similaires dans leurs analyses multivariées. Le tableau suivant résume les principales publications de référence (Tableau XCI) :

**Tableau XCI : Facteurs pronostiques indépendants associés à la SSP**

Étude	Effectif (n)	Facteur indépendant associé à la SSP	Seuil
<b>Notre étude</b>	<b>74</b>	<b>- NLR - PLR - Réponse thérapeutique au RCHOP 21</b>	<b>NLR : 2,06 PLR : 190</b>
Wang et al. (2018, Chine) (215)	182	PLR	PLR : 150
Zhao et al. (2017, Chine) (287)	309	PLR	PLR : 170
Beltran et al. (2018, Pérou) (217)	121	NLR	NLR : 6
Go et al. (2018, Corée) (212)	232	NLR	NLR : 6
Keam et al. (2014, Corée) (213)	447	NLR	NLR : 3

Ces concordances renforcent la pertinence des ratios hématimétriques en tant que marqueurs pronostiques fiables, simples, reproductibles, peu coûteux et facilement intégrables à la pratique clinique. Leur utilisation pourrait améliorer l'évaluation du risque et guider les décisions thérapeutiques dans le LDGCB.

## **20.8 COMPARAISON DES SURVIES (SG ET SSP) SELON DES SCORES BASES EXCLUSIVEMENT SUR LES RATIOS HEMATIMETRIQUES ET LES SCORES COMBINES A L IPI**

Nos résultats confirment l'intérêt pronostique des ratios hématimétriques combinés (NLR, PLR, LMR) dans le LDGCB et suggèrent qu'ils peuvent constituer un outil complémentaire pertinent au score IPI. Les deux modèles que nous avons élaborés (basés exclusivement sur ces trois ratios) ont permis une stratification significative des patients pour la SG et la SSP avec une bonne capacité discriminante.

La combinaison des ratios hématimétriques au score IPI a permis une augmentation de l'AUC comparativement à l'IPI seul avec une amélioration de la capacité prédictive pour la SG et la SSP. Ces données soulignent l'intérêt d'intégrer les ratios hématimétriques aux outils pronostiques classiques notamment pour renforcer la stratification.

Cette approche est cohérente avec plusieurs travaux récents (Tableau XCII) :

- Go et al. (2018) ont observé une amélioration de l'indice C de 0,74 à 0,78 en combinant le NLR à l'IPI (212).
- Keam et al. (2014) ont rapporté des indices C supérieurs pour la SG (0,769 vs 0,754) et la SSP (0,714 vs 0,700) après ajout du NLR (213).
- Liu et al. (2023) ont proposé un score combiné intégrant l'albumine, le NLR, le PLR et le LMR obtenant un indice C de 0,844 contre 0,704 pour l'IPI (227).
- Chen et al. (2022) ont également amélioré l'AUC de l'IPI de 0,729 à 0,789 en y intégrant la numération plaquettaire, la RDW et la  $\beta$ 2-microglobuline (228).
- Beltran et al. (2018), avec un NLR  $\geq 6$ , ont démontré une valeur pronostique indépendante même après ajustement sur l'IPI (HR = 2,54) (217).
- Markovic et al., Bento et al., Sun et al. et Rambaldi et al. ont également mis en évidence que l'ajout de LMR, de l'AMC/ALC ou d'autres variables inflammatoires améliorait sensiblement la capacité de stratification du score IPI notamment dans les groupes à risque intermédiaire ou élevé (204,224,226,291).

**Tableau XCII : Comparaison des modèles de scores combinés à l'IPI**

Étude	Facteurs inclus	Paramètre évalué	Indice / AUC / C-index
<b>Notre étude</b>	<b>Ratios :</b> <b>NLR : 2,06, PLR : 190,</b> <b>LMR : 1,53</b>	<b>SG</b> <b>SSP</b>	<b>AUC = 0,686</b> <b>AUC = 0,636</b>
	<b>Score combiné (NLR, PLR, LMR) + IPI</b>	<b>SG</b>	<b>AUC = 0,696 vs 0,578 IPI</b> <b>Amélioration +11,8 %</b>
		<b>SSP</b>	<b>AUC = 0,636 vs 0,457 IPI</b> <b>Amélioration +17,9 %</b>
<b>Beltran et al. (2018, Pérou) (217)</b>	NLR : 6	SG, SSP	OR= 2,54
<b>Li et al. (2012, Chine) (289)</b>	LMR : 2,58	SG, SSP	Amélioration stratification
<b>Markovic et al. (2014, Serbie) (291)</b>	LMR : 2,8	SG	Meilleure discrimination
<b>Liu et al. (2023, Chine) (227)</b>	NLR : 4,62, PLR : 192,06, LMR : 2,62, Albumine...	SG, SSP	C-index : 0,844 (vs IPI : 0,704)
<b>Bento et al. (2019, Es- pagne GELATMO) (226)</b>	LMR = 2,25 + âge, stade, ECOG, β2M, RDW	SG	C-index : 0,73 (vs IPI : 0,67)
		SSP	C-index : 0,69 (vs IPI : 0,65)
<b>Sun et al. (2018, Chine) (224)</b>	LMR + Alb + CRP	SG (OR) SSP(OR)	3,044 vs 2,697 IPI 2,293 vs 1,892 IPI
<b>Shimono et al. (2019, Japon) (225)</b>	LMR : 1,6 + plaquettes + Hb	SG	Amélioration des groupes à haut risque
<b>Chen et al. (2022, Chine) (228)</b>	PLQ + RDW + β2M	SG	AUC : 0,789 (vs IPI : 0,729)
<b>Go et al. (2018, Corée) (212)</b>	NLR : 6	SG, SSP	C-index : 0,78 (vs IPI : 0,74)
<b>Keam et al. (2014, Corée) (213)</b>	NLR : 3	SG	C-index : 0,769 (vs 0,754)
		SSP	C-index : 0,714 (vs 0,700)
<b>Marcheselli et al. (2020, Italie) (286)</b>	NLR : 3,5	SG	Meilleure stratification IPI haut risque
<b>Rambaldi et al. (2013, Italie) (204)</b>	LMR : 2,6	SG	Amélioration SG : IPI élevé et faible
<b>Li et al. (2019, Chine) (306)</b>	PLQ + RDW	SG	C-index : 0,748 (vs IPI : 0,725)

Cependant, la majorité de ces travaux ont utilisé un seul ratio ou une combinaison complexe de variables biologiques. Notre étude se distingue par la simplicité de ses modèles construits à partir de trois ratios facilement accessibles, codés de façon binaire puis agrégés. Nos résultats suggèrent ainsi que les scores basés exclusivement sur le NLR, PLR et LMR surtout lorsqu'ils

sont associés à l’IPI constituent un outil fiable, simple et efficace pour prédire le pronostic des patients atteints de LDGCB traités par R-CHOP21.

## 20.9 SYNTHÈSE

Notre étude prospective multicentrique, incluant 74 patients atteints de LDGCB traités par le protocole R-CHOP 21, met en lumière la pertinence pronostique des ratios hématimétriques (NLR, PLR, LMR).

Nous avons observé que les valeurs défavorables de ces ratios (un NLR élevé, un PLR élevé et un LMR bas) étaient associées à des caractéristiques cliniques de mauvais pronostic : âge supérieur à 60 ans, performance status altéré (ECOG > 2), présence de symptômes B, stade diffus, atteintes extra-ganglionnaires, le bulky, élévation de LDH et phénotype non-GCB selon l’algorithme de Hans.

Ces ratios hématimétriques se sont révélés être des facteurs prédictifs significatifs de la réponse au traitement notamment de l’obtention d’une RMC. Par ailleurs, un NLR élevé et un PLR élevé ont été associés à une mortalité élevée.

L’analyse multivariée a confirmé que le NLR et le PLR conservent une valeur pronostique indépendante.

Deux modèles pronostiques ont été proposés dans notre étude, fondés sur la combinaison des trois ratios hématimétriques avec une capacité discriminative notable pour prédire la SG et la SSP. Leurs intégration avec le score IPI dans un modèle combiné a démontré une amélioration significative de la performance pronostique de l’IPI.

## 21. BIAIS ET LIMITES DE L’ÉTUDE

Notre étude prospective et multicentrique présente plusieurs atouts méthodologiques qui renforcent la fiabilité des résultats.

L’inclusion continue des patients selon des critères d’éligibilité définis a permis de limiter les biais de sélection. De plus, les trois établissements participants disposaient d’équipements similaires soumis à un protocole commun de maintenance et le personnel impliqué avait bénéficié d’une formation uniforme garantissant ainsi une standardisation optimale des conditions de prélèvement et d’analyse.

Afin de limiter le biais de confusion, une analyse multivariée a été réalisée en intégrant les principaux facteurs pronostiques cliniques notamment l’IPI. Les prélèvements sanguins ont été effectués avant l’instauration du traitement ce qui a permis de réduire l’influence potentielle

d'infections ou d'autres processus inflammatoires transitoires. Malgré ces précautions, une variabilité biologique intrinsèque aux ratios hématimétriques ne peut être totalement exclue. Concernant les limites, il convient de souligner que bien que l'échantillon de 74 patients dépasse la taille théorique minimale estimée pour l'étude ( $n=50$ ), il reste modeste ce qui peut restreindre la puissance statistique de certaines analyses exploratoires. De plus, la durée de suivi, bien qu'adaptée à l'objectif de l'étude, pourrait ne pas permettre de capturer l'ensemble des événements à long terme.

## 22. CONCLUSION

Le LDGCB constitue le type le plus fréquent des LNH de l'adulte. Il se caractérise par une grande hétérogénéité marquée sur les plans clinique, biologique et pronostique qui rend la prédiction de l'évolution de la maladie particulièrement complexe. Cette évolution dépend non seulement des caractéristiques intrinsèques des cellules tumorales mais aussi de leur interaction dynamique avec le MET qui influence de manière significative la progression de la maladie et la réponse aux traitements. Dans ce contexte, il apparaît essentiel de développer des outils pronostiques fiables et performants permettant d'optimiser les stratégies thérapeutiques dès le diagnostic. Cette nécessité est d'autant plus marquée dans les pays émergents où l'accès à des techniques spécialisées comme la biologie moléculaire avancée ou l'imagerie métabolique par TEP-scanner demeure restreint. Il devient alors prioritaire d'identifier des biomarqueurs simples, accessibles, reproductibles et peu coûteux pouvant être utilisés en routine clinique. Les ratios hématimétriques (NLR, le PLR et le LMR), obtenus à partir d'un hémogramme standard, répondent à ces critères. Ces indices biologiques reflètent l'état inflammatoire systémique ainsi que l'équilibre immunitaire de l'hôte qui sont des éléments clés dans la physiopathologie du LDGCB. En ce sens, les ratios hématimétriques offrent une fenêtre simple et fiable sur les mécanismes immuno-inflammatoires impliqués dans la survenue, la progression et la réponse thérapeutique de la maladie.

Notre étude montre que ces ratios sont significativement associés à des caractéristiques cliniques péjoratives et qu'ils possèdent une valeur prédictive de la réponse au traitement notamment l'obtention d'une RMC. Ils s'imposent aussi comme des facteurs pronostiques indépendants de la SSP et de la SG des patients traités par protocole R-CHOP 21. Leur intégration au score pronostique IPI permet d'améliorer la stratification des patients en apportant une vision plus fine du risque. Nos résultats suggèrent que ces biomarqueurs pourraient constituer une alternative pertinente aux outils technologiques de pointe peu accessibles dans de nombreux centres. Leur utilisation dès l'évaluation initiale du LDGCB pourrait ainsi contribuer à guider les décisions thérapeutiques de manière plus personnalisée et adaptée aux réalités de terrain.

## 23. PERSPECTIVES

Afin de consolider la portée de nos résultats et de favoriser leur application à plus large échelle, plusieurs axes de développement peuvent être envisagés :

### - Élargissement et validation multicentrique de la cohorte

L’élargissement de l’étude à une cohorte plus large et multicentrique permettrait de confirmer la robustesse de nos conclusions et d’augmenter la puissance statistique des analyses. Cette approche offrirait également l’opportunité d’évaluer la pertinence des ratios hématimétriques au sein de différents sous-groupes de patients en fonction de leurs profils clinico-biologiques. Cette diversité permettrait une meilleure compréhension des variations inter-individuelles et renforcerait la généralisabilité des résultats.

### - Développement d’un score pronostique combiné et opérationnel

La construction d’un outil pronostique composite « MET-IPI », associant les ratios hématimétriques à des paramètres cliniques classiques tels que le score IPI, représenterait une avancée majeure. Cet outil, simple et utilisable au lit du patient, permettrait une stratification du risque plus fine et plus accessible notamment dans les structures de santé où les outils avancés (biologie moléculaire, TEP-scan) restent indisponibles.

### - Intégration dans les protocoles cliniques et recommandations

L’utilisation des ratios hématimétriques pourrait être intégrée dans des protocoles thérapeutiques institutionnels ou des essais prospectifs afin de guider des décisions thérapeutiques clés : choix de l’intensité du traitement initial, indication d’un suivi plus rapproché ou inclusion dans des stratégies thérapeutiques personnalisées.

À terme, ces données pourraient contribuer à leur intégration dans les recommandations nationales et internationales en particulier dans les guidelines adaptées aux pays émergents.

### - Standardisation des ratios hématimétriques

La standardisation des ratios hématimétriques est indispensable pour leur intégration fiable en pratique clinique. Elle repose sur la définition de seuils consensuels, l’harmonisation des méthodes de calcul et la prise en compte des facteurs confondants. Cette démarche garantit la comparabilité entre les études, la validité des résultats et leur utilisation dans des outils décisionnels ouvrant la voie à une application clinique rigoureuse et reproductible.

## **24. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Miranda-Filho et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 30, 489–499 (2019).
2. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol.* nov 2023;60(5):255-66.
3. SEER Cancer Stat Facts: Diffuse Large B-Cell Lymphoma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, Selon les données SEER de novembre 2021, publiées le 15 avril 2022.
4. Boudjerra et al. Etude descriptive des lymphomes diffus à grandes cellules B en Algérie sur une période de 5 ans (2017 – 2021). Etude multicentrique. Le XVIII ème Congrès Maghrébin d'hématologie Novembre 2022.
5. Coiffier B 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.
6. Raut LS et al. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer.* janv 2014;3(1):66-70.
7. Kesireddy M et al. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: “Dazed and Confused”. University of Nebraska Medical Center. Review oncology® annual review of treatments in hematologic malignancies. *lymphoma.* juin 2022. p 366.
8. Crump.M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Canadian Cancer Trials Group, Queen's University, Kingston, ON, Canada. *Blood*, 19 Octobre 2017, volume 130, number 16.
9. 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.
10. Ruppert AS 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.
11. Autio M, Leivonen SK, Brück O, Karjalainen-Lindsberg ML, Pellinen T, Leppä S. Clinical Impact of Immune Cells and Their Spatial Interactions in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Microenvironment. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2022;28(4):781-92.
12. Hans CP 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.
13. Schmitz R et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 12 avr 2018;378(15):1396-407.
14. Cioroianu AI et al. Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Role and Prognosis. *Anal Cell Pathol Amst.* 2019;2019:8586354.

15. Cencini E et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophages, lymphocyte-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Blood Res.* 25 août 2020;10(4):97-108.
16. Labouret T. Lymphome diffus à grandes cellules B et immunité adaptative anti-tumorale. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2020. dumas-04051882.
17. Sinkarevs S et al. Tumour Microenvironment: The General Principles of Pathogenesis and Implications in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cells.* janv 2024;13(12):1057.
18. Huong PT et al. The role of platelets in the tumor-microenvironment and the drug resistance of cancer cells. *Cancers.* 2019;11(2):240.
19. Liu Y et al. Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol.* 17 août 2021;14(1):125.
20. Atmış Ö, Neşe N, Aydoğdu İ, Alaca İ, Mavili HS, İşisağ A. The Prognostic Impact of Tumor Microenvironment and Checkpoint Blockade-Associated Molecules (PD-1, PD-L1, CD163 and CD14) in Nodal Diffuse Large B-cell Lymphoma, NOS. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 1 avr 2024;40(2):340-5.
21. Ta R et al. Molecular Diagnostic Review of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Tumor Microenvironment. *Diagnostics.* mai 2022;12(5):1087.
22. Casasnovas RO 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.
23. Kurtz DM et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* oct 2018;36(28):2845-53.
24. Beltrán BE et al. A Multi-Institutional Validation of the Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study From The Latin American Group of Lymphoproliferative Disorders (GELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* oct 2020;20(10):637-46.
25. Ilkkilic K et al. The Role of Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) in Predicting Early Treatment Response in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2024 [Httpsdoiorg101007s12288-024-01839-2](https://doi.org/10.1007/s12288-024-01839-2). 12 août 2024;
26. Vajavaara H et al. Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts poor outcome in high-risk aggressive large B-cell lymphoma. *EJHaem.* août 2022;3(3):681-7.
27. Lin B et al. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2563-8.
28. Berhan A et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): epidemiology, pathophysiology, risk stratification, advancement in diagnostic approaches and prospects: narrative review. *Discov Oncol.* 15 févr 2025;16(1):184.

29. Bouroumeau A. Évaluation de différents facteurs pronostiques dans les lymphomes B diffus à grandes cellules traités par R-CHOP. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03332298.
30. Frontzek F et al. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol. 28 juin 2022;13.
31. Dubois S. Caractérisation de nouveaux régulateurs de l'activation lymphocytaire et de la lymphomagenèse. Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA11T033. tel-01502520.
32. Ferlay J et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Globocan 2022 (version 1.1)-08.02.2024.
33. Kanas G et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. Leuk Lymphoma. janv 2022;63(1):54-63.
34. Martelli M et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. août 2013;87(2):146-71.
35. Perry AM et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Haematologica. oct 2016;101(10):1244-50.
36. Howlader N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
37. Abid MB et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in Pakistan: an emerging epidemic? Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2005;6(4):531-4.
38. Hamdi S et al. Epidemiology of Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphomas in Algeria: A Study of the Algerian Group of Extranodal Lymphomas (GALEG). 02 Dec 2016- Blood (American Society of Hematology) - Vol. 128, Iss: 22, pp 5403-5403.
39. Boudjerra N et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Algeria according to the World Health Organization classification. Leuk Lymphoma. avr 2015;56(4):965-70.
40. Boudjerra N et al. Etude descriptive Algéro-Tunisienne des LDGCB sur une période de 5 ans (2010-2014).
41. Mezhoud F. Les facteurs pronostiques prédictifs de la réponse au traitement chez les patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) traités par le RCHOP. Faculté de médecine de Constantine. Thése de doctorat en sciences médicales. 2024.

42. Wang SS et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3479-88.
43. Cappelaere P. [Secondary non-Hodgkin's lymphomas]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 1998;85(3):217-31.
44. Zahnreich S et al. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers*. 26 mai 2021;13(11):2607.
45. Bryan AB et al. Genetic susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma in a pooled study of three Eastern Asian populations. *Eur J Haematol*. nov 2015;95(5):442-8.
46. Kleinstern G et al. Inherited variants at 3q13.33 and 3p24.1 are associated with risk of diffuse large B-cell lymphoma and implicate immune pathways. *Hum Mol Genet*. 1 janv 2020;29(1):70-9.
47. Abdou A M et al. Human leukocyte antigen (HLA) A1-B8-DR3 (8.1) haplotype, tumor necrosis factor (TNF) G-308A, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. mai 2010;24(5):1055-8.
48. Nieters A et al A. PRRC2A and BCL2L11 gene variants influence risk of non-Hodgkin lymphoma: results from the InterLymph consortium. *Blood*. 29 nov 2012;120(23):4645-8.
49. Cerhan JR et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*. nov 2014;46(11):1233-8.
50. Tran H et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev*. sept 2008;22(5):261-81.
51. Ekström Smedby K et al K. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 15 avr 2008;111(8):4029-38.
52. National Toxicology Program 2016. Report on Carcinogens monograph on human immunodeficiency virus type 1. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. RoC Monograph 08.
53. Ethel C et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas -May 4, 1995. *N Engl J Med* 1995;332:1186-1191 .VOL. 332 NO. 18.
54. Healy JA et al. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):315-37.
55. Peveling-Oberhag J et al. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol*. juill 2013;59(1):169-77.

56. Li M et al. Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis of 58 studies. *J Viral Hepat.* août 2018;25(8):894-903.
57. Willett EV et al. Non-Hodgkin lymphoma and Obesity: a pooled analysis from the InterLymph consortium. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1 mai 2008;122(9):2062-70.
58. Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature.* 20 janv 2011;469(7330):314-22.
59. Morton LM et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood.* 15 juill 2007;110(2):695-708.
60. De Silva NS et al. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol.* mars 2015;15(3):137-48.
61. Pasqualucci L et al. Pathology and Molecular Pathogenesis of DLBCL and Related Entities. In: Aggressive Lymphomas. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 41-73.
62. Choi WWL et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2009;15(17):5494-502.
63. Reddy A et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell.* 5 oct 2017;171(2):481-494.e15.
64. Zhang J et al. The CREBBP Acetyltransferase Is a Haploinsufficient Tumor Suppressor in B-cell Lymphoma. *Cancer Discov.* mars 2017;7(3):322-37.
65. Zhang J et al. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. *Nat Med.* oct 2015;21(10):1190-8.
66. Iqbal J et al. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* nov 2007;21(11):2332-43.
67. Challal-Malladi M et al. Combined genetic inactivation of  $\beta$ 2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell.* 13 déc 2011;20(6):728-40.
68. Trinh DL et al. Analysis of FOXO1 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2 mai 2013;121(18):3666-74.
69. Schuetz J et al. BCL2 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 26, 1383–1390 (2012).
70. Conacci-Sorrell M et al. An overview of MYC and its interactome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 janv 2014;4(1):a014357.
71. McCabe M et al. Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 févr 2012;109(8):2989-94.

72. Muppudi JR et al. Loss of signalling via Gα13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature*. 11 déc 2014;516(7530):254-8.
73. Davis RE et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 7 janv 2010;463(7277):88-92.
74. Ngo VN et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. 3 févr 2011;470(7332):115-9.
75. Compagno M et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 4 juin 2009;459(7247):717-21.
76. Wang H et al. Tumor microenvironment and hepatocellular carcinoma metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. août 2013;28 Suppl 1:43-8.
77. Haro M et al. A Paradoxical Correlation of Cancer-Associated Fibroblasts With Survival Outcomes in B-Cell Lymphomas and Carcinomas. *Front Cell Dev Biol*. 28 août 2018;6.
78. Yan M et al. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 1 mars 2016;1863(3):392-400.
79. Maliha Tabassum Munir et al. Tumor-Associated Macrophages as Multifaceted Regulators of Breast Tumor Growth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(12), 6526.
80. Wang H et al. Tumor-Associated Macrophages (TAMs) in Colorectal Cancer (CRC): From Mechanism to Therapy and Prognosis. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(16):8470.
81. Xu M et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: Mechanisms and therapeutic targeting. *Cell Prolif*. 2021;54(10):e13115.
82. Boutilier AJ et al. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 29 juin 2021;22(13):6995.
83. Salmaninejad A et al. Tumor-associated macrophages: role in cancer development and therapeutic implications. *Cell Oncol*. 42, 591–608 (2019).
84. Xie Y et al. Role and Mechanisms of Tumor-Associated Macrophages in Hematological Malignancies. *Front Oncol*. 7 juill 2022;12.
85. Waqas SFH et al. Analysis of IL-4/STAT6 Signaling in Macrophages. In: Badr, M. (eds) Nuclear Receptors. Methods in Molecular Biology, vol 1966. (2019) Humana, New York, NY.
86. Gabrilovich DI et al. The Terminology Issue for Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Res*. 8 janv 2007;67(1):425.
87. Porembka MR et al. Pancreatic adenocarcinoma induces bone marrow mobilization of myeloid-derived suppressor cells which promote primary tumor growth. *Cancer Immunol Immunother CII*. sept 2012;61(9):1373-85.

88. Capietto AH et al. Down-regulation of PLC $\gamma$ 2- $\beta$ -catenin pathway promotes activation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *J Exp Med.* 21 oct 2013;210(11):2257-71.
89. Bronte V et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 6 juill 2016;7(1):12150.
90. Dmitry I. Gabrilovich. Myeloid-Derived Suppressor Cells. American Association for Cancer Research. 2016. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
91. Que H et al. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 1 sept 2022;1877(5):188762.
92. Lei X et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 1 févr 2020;470:126-33.
93. Sakaguchi S et al. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2020;38:541-66.
94. Jurasz P et al. Platelet–cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 2004;143(7):819-26.
95. Thomas GM et al. Cancer cell–derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J. Exp. Med (JEM).* Vol. 206 No. 9 1913-1927. August 31, 2009.
96. Alonso-Escalano D et al. Membrane type-1 matrix metalloproteinase stimulates tu-mour cell-induced platelet aggregation: role of receptor glycoproteins. *Br J Pharmacol.* janv 2004;141(2):241-52.
97. Radziwon-Balicka A et al. Platelet-associated angiogenesis regulating factors: a phar-macological perspective. *Can J Physiol Pharmacol.* juin 2012;90(6):679-88.
98. Gotzmann J et al. A crucial function of PDGF in TGF- $\beta$ -mediated cancer progression of hepatocytes. *Oncogene.* mai 2006;25(22):3170-85.
99. Stone RL et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 16 févr 2012;366(7):610-8.
100. Placke T et al. GITR Ligand Provided by Thrombopoietic Cells Inhibits NK Cell Antitumor Activity. *The Journal of Immunology, Volume 189, Issue 1, July 2012,* Pages 154–160.
101. Rosenwald A et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemo-therapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1937-47.
102. Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lym-phoid Tissues WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2. 2017 ISBN-13. 9789283244943. [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>

103. Ott G et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2 déc 2010;116(23):4916-25.
104. Haralambieva E et al. Anaplastic large-cell lymphomas of B-cell phenotype are anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and belong to the spectrum of diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. juin 2000;109(3):584-91.
105. Murti K. Diffuse large B cell lymphoma. *Majalah Kedokteran Sriwijaya Th*. 53 Nomor 3, Juli 2021.
106. Petit M. Classification COO (GCB/ABC) des lymphomes non hodgkiniens B diffus à grandes cellules par intelligence artificielle. Universite de Lille. Faculte de medecine Henri Warembourg. 2022.
107. Slack GW et al. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol*. déc 2014;167(5):608-17.
108. Zeng W et al. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am J Surg Pathol*. févr 2012;36(2):214-9.
109. Berglund M et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. août 2005;18(8):1113-20.
110. Bobée V et al. Determination of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Classifier: A CALYM Study. *J Mol Diagn JMD*. nov 2017;19(6):892-904.
111. Scott DW 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.
112. Alaggio R et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. juill 2022;36(7):1720-48.
113. Campo E et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1229-53.
114. Polyatskin IL et al. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]. *Arkh Patol*. 2019;81(3):59-65. Arkh Patol.
115. Kurz KS et al. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms—Updated Classification and New Concepts. *Cancers*. 13 avr 2023;15(8):2285.
116. Kunder C et al. Predominance of CD4+ T Cells in T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma and Identification of a Subset of Patients With Peripheral B-Cell

Lymphopenia. American Journal of Clinical Pathology, Volume 147, Issue 6, June 2017, Pages 596–603.

117. Fan Z et al. Characterization of Variant Patterns of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Immunohistologic and Clinical Correlation. Am J Surg Pathol. oct 2003;27(10):1346.
118. Hartmann S et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Leukemia. avr 2016;30(4):844-53.
119. Collinge B et al. The impact of MYC and BCL2 structural variants in tumors of DLBCL morphology and mechanisms of false-negative MYC IHC. Blood. 22 avr 2021;137(16):2196-208.
120. Sakamoto K et al. ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern. Int J Hematol 103, 399–408 (2016).
121. Montes-Moreno S et al. Update on lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: disease spectrum from indolent lymphoproliferations to aggressive lymphomas. Virchows Arch. 1 mai 2020;476(5):667-81.
122. Salaverria I et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. Blood. 20 févr 2014;123(8):1187-98.
123. Wilson WH et al. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. Blood. 1 juin 1996;87(11):4531-7.
124. Nicolae. A et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment | Blood | American Society of Hematology.
125. Gebauer N et al. Genomic insights into the pathogenesis of Epstein–Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma by whole-genome and targeted amplicon sequencing. Blood Cancer J. 26 mai 2021;11(5):1-12.
126. Nakatsuka SI et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 oct 2002;20(20):4255-60.
127. Boyer DF et al. Fibrin-associated EBV-positive Large B-Cell Lymphoma: An Indolent Neoplasm With Features Distinct From Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated With Chronic Inflammation. Am J Surg Pathol. mars 2017;41(3):299.
128. Baugh L et al. Fibrin-Associated, EBV-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma Arising in Atrial Myxoma: Expanding the Spectrum of the Entity. International Journal of Surgical Pathology (2021) . Volume 30, Issue 1.
129. Alexanian S et al. KSHV/HHV8-negative Effusion-based Lymphoma, a Distinct Entity Associated With Fluid Overload States. Am J Surg Pathol. févr 2013;37(2):241.

130. Frontzek F et al. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma. *Nat Commun.* 31 août 2021;12(1):5183.
131. King RL et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 1 mai 2020;476(5):647-65.
132. Mareschal. Identification of Somatic Mutations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type by Massive Parallel Sequencing. *J Invest Dermatol.* 1 sept 2017;137(9):1984-94.
133. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 1 sept 2022;140(9):955-70.
134. Sarkozy C et al. Gray-zone Lymphoma Between cHL and Large B-Cell Lymphoma: A Histopathologic Series From the LYSA. *Am J Surg Pathol.* mars 2019;43(3):341-51.
135. Hüttl KS et al. The “Burkitt-like” immunophenotype and genotype is rarely encountered in diffuse large B cell lymphoma and high-grade B cell lymphoma, NOS. *Virchows Arch.* 1 sept 2021;479(3):575-83.
136. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol.* 2017;178(6):871-87.
137. Paquin AR et al. The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. *Eur J Haematol.* 2023;110(1):3-13.
138. Sharma R et al. Inflammatory (B) symptoms are independent predictors of myelosuppression from chemotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients--analysis of data from a British National Lymphoma Investigation phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO. *BMC Cancer.* 18 mai 2009;9:153.
139. Lucey BC. Mesenteric lymph nodes seen at imaging: causes and significance. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2005;25(2):351-65.
140. Ollila TA et al. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol.* 21 juin 2018;19(8):38.
141. Truong PT et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol.* oct 2010;33(5):465-8.
142. Shi Y et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chin J Cancer Res* 2019; 31(1):152-161.

143. Woo HY et al. Clinicopathological Characterization of Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System. *Anticancer Res.* nov 2022;42(11):5601-8.
144. Jamil A et al. Lymphoma. StatPearls Publishing. national library of medicine. Update July 17, 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL);
145. Suresh B et al. Primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma: A prospective study from South India. *South Asian J Cancer.* 2019;8(1):57-9.
146. King JF et al. A Practical Approach to Diagnosis of B-Cell Lymphomas With Diffuse Large Cell Morphology. *Arch Pathol Lab Med.* 1 févr 2020;144(2):160-7.
147. Chu Y et al. Prognosis and complications of patients with primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma: Development and validation of the systemic inflammation response index-covered score. *Cancer Med.* avr 2023;12(8):9570-82.
148. Donzel M et al. Molecular Characterization of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphomas. *Cancers.* 6 oct 2023;15(19):4866.
149. Xu T et al. Rare cases of primary central nervous system anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma. *Diagn Pathol.* 20 mai 2019;14(1):45.
150. Vitolo U et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 sept 2016;27:v91-102.
151. Vitolo U et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2011;29(20):2766-72.
152. Tokola S. Optimization of treatment in DLBCL patients. D 1639. OULU 2021. Universitatis Ouluensis . ISSN 1796-2234.
153. Zhang J, Sun J, Feng J, Luo Y, Ling Q, Wu S, et al. Primary adrenal diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathological and molecular study from China. *Virchows Arch Int J Pathol.* juill 2018;473(1):95-103.
154. Tbini M et al. Primary Thyroid Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. *Ear Nose Throat J.* 6 déc 2024;1455613241306034.
155. Dhingra R et al. An Unusual Presentation of Primary Hepatic Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Liver. *Cureus.* 27 févr 2018;10(2):e2242.
156. Zhu Z et al. Primary Pulmonary Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 21 mars 2017;18:286-90.
157. Halldanarson T.R et al. Emergencies in Hematology and Oncology. Mayo Clinic, Rochester, MN. Symposium on neoplastic hematatology and medical oncology. Volume 92, Issue 4p609-641 .April 2017.

158. Hagler KT et al. Paraneoplastic manifestations of lymphoma. Clin Lymphoma. juin 2004;5(1):29-36.
159. Yokoyama K. Thrombosis in Lymphoma Patients and in Myeloma Patients . Keio J Med . 2015;64(3):37-43. 2015.
160. Vallet N et al. Hypercalcemia is associated with a poor prognosis in lymphoma a retrospective monocentric matched-control study and extensive review of published reported cases. Ann Hematol. févr 2020;99(2):229-39.
161. Tebben PJ et al. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev. oct 2016;37(5):521-47.
162. Bunchorntavakul C et al. Hepatic Manifestations of Lymphoproliferative Disorders. Clin Liver Dis. 1 mai 2019;23(2):293-308.
163. Kroft SH et al SH. Flow Cytometry of B-Cell Neoplasms. Clin Lab Med. déc 2017;37(4):697-723.
164. Liu Y et al Y. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. mai 2019;94(5):604-16.
165. Shibusawa M et al. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. In: Gallamini A, Juwied M. editors. Lymphoma. Brisbane (AU): Exon Publications. Online first 2021 Nov 16. In.
166. Herrera AF et al. Relapsed or Refractory Double-Exprssor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. janv 2017;35(1):24-31.
167. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 5(6):p 649-656, December 1982.
168. Fox CP et al. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(4):1178–1192.
169. Yamaguchi T et al. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for diffuse large B-Cell lymphoma. Ann Oncol. 1 nov 2015;26:vii97.
170. Caimi PF et al. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. Blood Rev. 1 nov 2016;30(6):477-91.
171. Wang Z et al. A Novel Inflammatory-Nutritional Prognostic Scoring System for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. J Inflamm Res. 2024;17:1-13.
172. Plana JC et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 1 sept 2014;27(9):911-39.

173. Tilly H et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2015;26 Suppl 5.
174. Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 sept 2014;32(27):3059-68.
175. Salmon E et al. Pitfalls and Limitations of PET/CT in Brain Imaging. Semin Nucl Med. 1 nov 2015;45(6):541-51.
176. Adams HJA et al. 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 41, 565–574 (2014).
177. Référentiel National De Prise En Charge Des Hémopathies Malignes - édition 2024- Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine (SAHTS).
178. Ma'koseh M et al. Definition of bulky disease in early stage diffuse large B-cell lymphoma in computed tomography on coronal and transverse planes. Front Oncol. 28 nov 2023;13:1063438.
179. Zwick C et al. Diffuse large B-cell lymphoma: classic and novel prognostic factors and their impact on therapeutic decisions. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association | 2013; 7(1).
180. Advani RH et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). Br J Haematol. oct 2010;151(2):143-51.
181. Pfreundschuh M et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol. mai 2008;9(5):435-44.
182. Badura-Rybicka A et al. Prognostic significance of the number and type of extra nodal localizations of DLBCL in the rituximab era. Acta Haematol Pol. 1 janv 2015;46(1):49-55.
183. Gao L et al. Advanced Ann Arbor stage and age over 60 years as prognostic predictors in patients with primary cervical lymphoma: a retrospective cohort study and systematic review. BMC Cancer. 27 janv 2023;23(1):95.
184. Abdulla M et al. Prognostic impact of abdominal lymph node involvement in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2020;104(3):207-13.
185. Wu W et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase, serum albumin and the lactate dehydrogenase/albumin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematology. 31 déc 2024;29(1):2293514.

186. Seo S et al. Prognostic Significance of Beta-2 Microglobulin in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma in Rituximab Era. *Blood*. 6 déc 2014;124(21):2982.
187. Vaidya R et al. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2014;25(11):2124-33.
188. Grivennikov SI et al. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):883-99.
189. Takenaka Y et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis. *Head Neck*. déc 2018;40(12):2714-23.
190. Teramukai S et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2009;45(11):1950-8.
191. Deng J et al. Prognostic and clinicopathological significance of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. mars 2018;10(3):1522-31.
192. 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.
193. Oki Y et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. déc 2008;81(6):448-53.
194. Siddiqui M et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol*. sept 2006;134(6):596-601.
195. Cox MC et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma*. sept 2008;49(9):1745-51.
196. Chae YS et al. Absolute lymphocyte count at day + 21 predicts survival in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. sept 2012;53(9):1757-63.
197. Shibutani M et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. févr 2017;13(2):1000-6.
198. Matsuo K et al. Significance of monocyte counts on tumor characteristics and survival outcome of women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. août 2015;138(2):332-8.
199. Kumagai S et al. Prognostic impact of preoperative monocyte counts in patients with resected lung adenocarcinoma. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2014;85(3):457-64.
200. Watanabe R et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Eur J Haematol*. mars 2014;92(3):204-10.

201. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, Yang TH, Wang M, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum  $\beta$ 2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol.* oct 2016;175(2):290-9.
202. Li YL, Pan YY, Jiao Y, Ning J, Fan YG, Zhai ZM. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens. *Ann Hematol.* avr 2014;93(4):617-26.
203. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* déc 2014;55(12):2728-38.
204. Rambaldi A et al. The lymphocyte to monocyte ratio improves the IPI-risk definition of diffuse large B-cell lymphoma when rituximab is added to chemotherapy. *Am J Hematol.* déc 2013;88(12):1062-7.
205. Hirahara T et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer.* 8 juill 2019;19(1):672.
206. Unal D et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2013;14(9):5237-42.
207. Marcheselli R et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol.* déc 2017;35(4):561-6.
208. Dogan A et al. Assessment of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Classic Hodgkin Lymphoma Patients. *Pak J Med Sci.* 2019;35(5):1270-5.
209. Zeng Q et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* oct 2018;97(41):e12678.
210. Beltran BE et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):58-62.
211. Azuma Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res Rep.* 2019;12:100173.
212. Go SI et al. A new prognostic model using the NCCN-IPI and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma. *Tumori.* août 2018;104(4):292-9.
213. Keam B et al. Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of International Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* juill 2015;56(7):2032-8.

214. Mu S et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int.* déc 2018;18(1):119.
215. Wang S et al. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9651254.
216. Troppan K et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;110(2):369-74.
217. Beltrán B et al. The impact of the neutrophil:lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res. avr* 2018;67:82-5.
218. Chen Y et al. Prognostic impact of platelet-to-lymphocyte ratio on diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* déc 2019;19(1):245.
219. Wojtukiewicz MZ et al. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2017;36(2):249-62.
220. Zhao Z et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet. avr* 2018;297(4):849-57.
221. Zhang M et al. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:9503025.
222. Templeton AJ et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2014;23(7):1204-12.
223. Zhang Y et al. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in oral cancer: A meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* mars 2021;50(3):274-9.
224. Sun F et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer.* 2 janv 2018;18(1):5.
225. Shimono J et al. Useful prognostic tools based on complete blood cell counts in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol.* déc 2019;41(6):754-61.
226. Bento L et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol.* mars 2020;188(6):888-97.
227. Liu Y et al. A Novel and Validated Inflammation-Based Prognosis Score (IBPS) Predicts Outcomes in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:651-66.

228. Chen H et al. Enhancement of the International prognostic index with  $\beta$ 2-microglobulin, platelet count and red blood cell distribution width: a new prognostic model for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *BMC Cancer.* déc 2022;22(1):583.
229. Zhao G et al. The clinical value of inflammation index in predicting ICU mortality of critically ill patients with intracerebral hemorrhage. *Front Public Health.* 2024;12:1373585.
230. Wang Y et al. Association of systemic immune biomarkers with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study of NHANES 2007-2018. *Front Nutr.* 2024;11:1415484.
231. Li X et al. An inflammation-based model for identifying severe acute pancreatitis: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 5 févr 2024;24(1):63.
232. Qin P et al. Association between systemic inflammation biomarkers and incident cardiovascular disease in 423,701 individuals: evidence from the UK biobank cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 15 avr 2025;24(1):162.
233. Ortiz-Ley JD et al. [Inflammatory indexes predictors of complicated acute appendicitis in children]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 18 sept 2023;61(Suppl 2):S161-70.
234. Kosidło JW et al. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res.* 2023;16:539-62.
235. Du D et al. Association between systemic inflammatory markers and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Heliyon.* 30 mai 2024;10(10):e31524.
236. Lu Z et al. Association of dietary inflammatory index with immune-inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis patients: results from NHANES 1999-2018. *Front Nutr.* 2024;11:1353964.
237. Chen Y et al. Inflammatory markers are associated with infertility prevalence: a cross-sectional analysis of the NHANES 2013-2020. *BMC Public Health.* 18 janv 2024;24(1):221.
238. Borgne E. Impact pronostique des nouveaux paramètres métaboliques dans le lymphome B diffus à grandes cellules : étude rétrospective. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2022. dumas-03866259. 5 oct 2022;66.
239. Lin C et al C. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2007;48(10):1626-32.
240. Schmitz C et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. janv 2020;124:25-36.

241. Guo B et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. PloS One. 2019;14(1):e0210224.
242. Cottereau AS et al. <sup>18</sup>F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. J Nucl Med. janv 2020;61(1):40-5.
243. Joseph J et al. Impact of Cell of Origin Classification on Survival Outcomes after Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther. 1 mai 2021;27(5):404.e1-404.e5.
244. Hu S et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood. 16 mai 2013;121(20):4021-31; quiz 4250.
245. Chan A et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Diffuse Large B cell Lymphoma. Surg Pathol Clin. sept 2019;12(3):699-707.
246. Xu-Monette ZY et al. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. Oncotarget. 20 mars 2015;6(8):5615-33.
247. Xie Y et al. p53 expression is a strong marker of inferior survival in de novo diffuse large B-cell lymphoma and may have enhanced negative effect with MYC coexpression: a single institutional clinicopathologic study. Am J Clin Pathol. avr 2014;141(4):593-604.
248. Zaiem F et al. High Ki67 proliferation index but not cell-of-origin subtypes is associated with shorter overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. Avicenna J Med. 2020;10(4):241-8.
249. Huber F et al. Evaluation of Ki-67 as a Prognostic Marker in Diffuse Large B-Cell Lymphoma—A Single-Center Retrospective Cohort Study. Curr Oncol. 8 nov 2021;28(6):4521-9.
250. Pileri SA et al. Predictive and Prognostic Molecular Factors in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. Cells. mars 2021;10(3):675.
251. Sehn LH 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.
252. Zhou Z 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.
253. Advani RH et al. Validation of the Elderly IPI (E-IPI) for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma Using An Independent Data Set From the RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood. 18 nov 2011;118(21):1568.

254. Schmitz N et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2016;34(26):3150-6.
255. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective. *J Geriatr Oncol*. 1 mars 2021;12(2):320-5.
256. Poletto S et al. Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2022;110:102443.
257. Mondello P et al. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP. *Hematol Oncol*. 2019;37(4):333-44.
258. Melchardt T et al. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. ESMO. Volume 8 - Issue 1 - 2023. *ESMO Open*. 1 févr 2023;8(1).
259. Bazarbachi A. et al. International Adaptation and Use of NCCN Guidelines in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 12 Issue 5S* (2014).
260. Zelenetz AD et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. nov 2023;21(11):1118-31.
261. Susanibar-Adaniya S et al. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol*. 1 mai 2021;96(5):617-29.
262. Merli F et al F. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 10 avr 2021;39(11):1214-22.
263. Thiruvengadam SK et al. How to Treat Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JACC CardioOncology*. 20 juin 2023;5(3):281-91.
264. Fields PA et al F. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):282-7.
265. Shen QD et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. juin 2018;5(6):e261-9.
266. Juul MB et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2018;99:86-96.
267. Booth S et al. Fractures are common within 18 months following first-line R-CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 22 sept 2020;4(18):4337-46.

268. Di M et al. Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *The Oncologist*. 2021;26(2):120-32.
269. Hodgson DC et al. Consolidative Radiation in DLBCL: Evidence-Based Recommendations. *Curr Oncol Rep*. nov 2015;17(11):49.
270. Freeman CL et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 18 févr 2021;137(7):929-38.
271. Chua BJG et al. Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 3 janv 2024;13:1.
272. Cheson BD et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1999;17(4):1244.
273. Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):579-86.
274. Workshop TOC of the LC. Current Status of Revisions to the Lugano Classification in Lymphoma. *Hematol Oncol*. avr 2025;43(4):e70103.
275. Stephens DM et al. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):2997-3004.
276. Gisselbrecht C et al. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. sept 2018;182(5):633-43.
277. Wang L et al. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol*. 14 déc 2020;13(1):175.
278. Glass B et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juin 2014;15(7):757-66.
279. Dreger P et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv*. 22 déc 2020;4(24):6157-68.
280. Vodicka P et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. *OncoTargets Ther*. déc 2022;Volume 15:1481-501.
281. Ansell SM et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2019;37(6):481-9.

282. Advani R et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1 nov 2018;379(18):1711-21.
283. Nagel D et al. Combinatorial BTK and MALT1 inhibition augments killing of CD79 mutant diffuse large B cell lymphoma. *Oncotarget.* 2 nov 2015;6(39):42232-42.
284. Goy A et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 26 sept 2019;134(13):1024-36.
285. Melani C. Phase 1b/2 Study of Vipor (Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide) in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Safety, Efficacy and Molecular Analysis. In ASH; 2020. (Blood 2020: Abstract 598,).
286. Marcheselli R et al. Improving the international prognostic index score using peripheral blood counts: Results of a large multicenter study involving 520 patients with diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Oncol.* oct 2020;38(4):439-45.
287. Zhao P et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett.* 2018;15(4):5325-32.
288. Bouchama S et al. Les lymphomes diffus à grandes cellules (LDGCB) : Étude multicentrique des facteurs pronostics, au niveau de l'ouest algérien. Communication orale, XIII Congrès maghrébin d'hématologie, mai 2016. 2016;
289. Li ZM et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PloS One.* 2012;7(7):e41658.
290. Wei X et al. Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in non-germinal center type diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res.* juin 2014;38(6):694-8.
291. Markovic O et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Intern Med.* mars 2014;25(3):296-302.
292. Boudjerra N et al. Descriptive Study of Diffuse Large B Cell Lymphoma in Algeria and Tunisia over a Period of 5 Years. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):5412.
293. Allouda M. Évaluation du protocole R CHOP dans le traitement des lymphomes malins non hodgkinien diffus à grandes cellules B chez l'adulte : étude prospective. Faculté de médecine de TIZI OUZOU. Thèse de doctorat en sciences médicales. 2014.
294. Louanchi L et al. Analyse descriptive et résultats thérapeutiques des LDGCB. Prise en charge au service d'hématologie de Beni Messous sur une période de 3 ans. EL HAKIM, revue médicales algérienne, N° 40, Vol. VII, p 22-26 Février.Mars.Avril 2022.
295. Shi X et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase to absolute lymphocyte count ratio and albumin to fibrinogen ratio in diffuse large B-cell lymphoma. *Medicine (Baltimore).* 26 juill 2024;103(30):e39097.

296. Wu C et al. Prognostic Significance of Monocytes and Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2016;39(2):521-30.
297. Aboura abdelatif C. Résultats du traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B chez l'adulte selon le consensus national et le phénotype histologique (GC/ABC). Faculté de médecine d'Alger. Thèse de doctorat en sciences médicales. 2020.
298. Zhou S et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget.* 20 juin 2017;8(25):40724-31.
299. Wu XB et al. Systemic immune inflammation index, ratio of lymphocytes to monocytes, lactate dehydrogenase and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *World J Clin Cases.* 2021;9(32):9825.
300. Wang J et al. Development and validation of platelet-to-albumin ratio as a clinical predictor for diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol.* 2023;13:1138284.
301. Vlatka P et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel prognostic factor for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2022;18(3):725-32.
302. Prochazka KT et al. NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer.* 8 nov 2016;115(10):1264-72.
303. Wang Z et al. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol.* 2021;11:655259.
304. Fan Z et al. Prognostic and clinicopathological impacts of systemic immune-inflammation index on patients with diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Ther Adv Hematol.* janv 2023;14:20406207231208973.
305. Saeed H et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma : a meta-analysis. *Bull Pharm Sci As-siut Univ.* 2023;46(1):291-304.
306. Li M et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer.* 11 nov 2019;19(1):1084.
307. Batty N 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.* févr 2013;13(1):15-8.
308. Zhou Q et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol.* oct 2016;104(4):485-90.
309. Irigoín V et al. Absolute monocyte count as a prognostic parameter in diffuse large B cell lymphoma. *Rev Med Chil.* déc 2019;147(12):1553-60.

310. Wilcox RA et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. Leukemia. sept 2011;25(9):1502-9.

## ANNEXES

---

### ANNEXE A – Classification ICC

<b>WHO-HAEM4</b>	<b>WHO-HAEM5 (2022)</b>	<b>ICC</b>
Not included as entity	Transformations of indolent B-cell lymphomas	Not included as entity
DLBCL, NOS (COO recommended)	DLBCL, NOS (COO recommended)	DLBCL, NOS (COO recommended)
BL	BL (it is stressed the value of EBV positivity)	BL
HGBCL with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	DLBCL/HGBCL with MYC and BCL2 rearrangements	HGBCL with MYC and BCL2 rearrangements
Not included as entity	Not included as entity (it is included in DLBCL/HGBCL, NOS depending on morphology)	HGBCL with MYC and BCL6 rearrangements (provisional entity)
HGBCL, NOS	HGBCL, NOS	HGBCL, NOS
LBCL with IRF4 rearrangement (provisional entity under FL)	LBCL with IRF4 rearrangement (definite entity in LBCL with IRF4 rearrangement the group of LBCL)	(definite entity under FL)
BL-like lymphoma with 11q aberrations (provisional entity)	HGBCL with 11q aberrations (definite entity)	LBCL with 11q aberrations (provisional entity)
<b>Abbreviations :</b> BL: Burkitt lymphoma; COO: cell of origin; DLBCL, NOS: diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified; HGBCL: high-grade B-cell lymphoma; ICC: International Consensus Classification; LBCL: large B-cell lymphoma; WHO-HAEM4: WHO classification, revised 4th edition; WHO-HAEM5: WHO classification, 5th edition		

---

## ANNEXE B - Classification OMS 2022

<b>WHO Classification, 5th edition (2022)</b>	<b>WHO Classification, revised 4th edition</b>
<b>Large B-cell lymphoma</b>	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with MYC and BCL2 rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	Not previously included (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	Not previously included
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	Not previously included, encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4th edition (plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
<b>Burkitt lymphoma</b>	
Burkitt lymphoma	(Same)
<b>KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas</b>	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
<b>Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation</b>	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	Not previously included, encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	Not previously included, encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation	Not previously included, encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders

## ANNEXE C - Critères d'atteintes des sites tissulaires Lugano 2014

Site tissulaire	Clinique	Avidité au FDG	Examen	Résultat positif
<b>Ganglion lymphatique</b>	Palpable	Avide	TEP-CT	Augmentation de la captation du FDG
		Non avide	TDM	Augmentation inexplicable de la taille des ganglions
<b>Rate</b>	Palpable	Avide	TEP-CT	Captation diffuse, masse solitaire, lésions miliaires, nodules
		Non avide	TDM	Longueur verticale > 13 cm, masse, nodules
<b>Foie</b>	Palpable	Avide	TEP-CT	Captation diffuse, masse
		Non avide	TDM	Nodules
<b>SNC</b>	Signes, symptômes	TDM		Lésion(s) de masse
			IRM	Infiltration leptoméningée, lésions de masse
			Analyse du LCR	Cytologie, cytométrie en flux
<b>Autres</b> (ex : peau, poumon, tube digestif, os, moelle osseuse)	Dépend du site		TEP-CT*, biopsie	Atteinte lymphomateuse

LCR : Liquide céphalorachidien, TDM : Tomodensitométrie, FDG : Fluorodésoxyglucose, IRM : Imagerie par résonance magnétique, TEP : Tomographie par émission de positons

\* La TEP-TDM est adéquate pour déterminer l'atteinte de la moelle osseuse et peut être considérée comme fortement suggestive de l'atteinte d'autres sites extraganglionnaires. Une confirmation par biopsie de ces sites peut être envisagée si nécessaire.

## ANNEXE D - Critères de réponses Lugano 2014

Réponse et site	Réponse basée sur TEP-CT	Réponse basée sur TDM
<b>Réponse complète</b>	Réponse métabolique complète : Score 1, 2, ou 3* sans ou avec résidu. Aucune lésion hypermétabolique résiduelle, ou captation physiologique normale (ex : anneau de Waldeyer, moelle osseuse post-chimiothérapie).	Réponse radiologique complète (tous les critères suivants) : lésions cibles < 1,5 cm en LDi, pas de maladie extraganglionnaire.
<b>Lésions non mesurées</b>	Non applicable	Absentes
<b>Augmentation des organes</b>	Non applicable	Régression à la normale
<b>Nouvelles lésions</b>	Aucune	Aucune
<b>Moelle osseuse</b>	Pas de maladie FDG-avide de la MO	Normal par morphologie, si doute IHC négatif
<b>Réponse partielle</b>	Réponse métabolique partielle : Score 4 ou 5 avec captation réduite comparée à la base et masse(s) résiduelle(s) de n'importe quelle taille.	Rémission partielle (tous les critères suivants) : ≥ 50% de réduction en SPD des ganglions mesurables et lésions extraganglionnaires, lésions non mesurables absentes ou régressées, mais pas d'augmentation.
<b>Pas de réponse ou maladie stable</b>	Score 4 ou 5 sans changement significatif du FDG par rapport à la base ou en fin de traitement.	Maladie stable : < 50% de réduction, sans augmentation des ganglions ou des lésions, pas de nouvelles lésions, pas de progression.
<b>Maladie en progression</b>	Maladie métabolique progressive : Score 4 ou 5 avec augmentation de l'intensité de captation par rapport à la base et/ou nouvelles lésions FDG-avide compatibles avec un lymphome en évaluation intermédiaire ou à la fin du traitement.	<p>La maladie progressive est définie par au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un ganglion ou une lésion doit être anormal avec : LDi &gt; 1,5 cm et augmentation ≥ 50 % du PPD par rapport au nadir ;</li> <li>• Augmentation de LDi ou SDi par rapport au nadir : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 0,5 cm pour les lésions ≤ 2 cm</li> <li>– 1,0 cm pour les lésions &gt; 2 cm</li> </ul> </li> <li>• En cas de splénomégalie, la longueur de la rate doit augmenter de &gt; 50 % de son étendue antérieure par rapport à la ligne de base (par exemple, une rate de 15 cm doit atteindre ≥ 16 cm). Si pas de splénomégalie préalable, la rate doit augmenter d'au moins 2 cm par rapport à la ligne de base.</li> <li>• Splénomégalie nouvelle ou récurrente.</li> <li>• Apparition ou progression nette de lésions non mesurées préexistantes.</li> </ul>
<b>Lésions non mesurées</b>	Aucune	Nouvelle ou progression nette de lésions non mesurées préexistantes
<b>Nouvelles lésions</b>	Nouveaux foyers hypermétaboliques compatibles avec un lymphome, excluant d'autres étiologies (ex. infection, Nouvelle lésion extranodale > 1,0 cm dans un axe ; si < 1,0 cm, la inflammation). En cas d'incertitude sur l'étiologie, une présence doit être sans équivoque et attribuable au lymphome. biopsie ou un examen d'intervalle peut être envisagé.	Repousse de lésions résolues antérieurement. Nouvelle lésion ganglionnaire > 1,5 cm dans un axe. Maladie mesurable de toute taille attribuable sans équivoque au lymphome.
<b>Moelle osseuse</b>	Nouveaux foyers avides au FDG ou récidivants.	Nouvel envahissement ou récidive.
<p>TDM : tomodensitométrie ; FDG : fluorodésoxyglucose ; IHC : immunohistochimie ; LDi : plus grand diamètre transversal d'une lésion ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie par émission de positons ; PPD : produit croisé du LDi et du diamètre perpendiculaire ; SDi : plus petit diamètre perpendiculaire au LDi ; SPD : somme des produits des diamètres perpendiculaires pour plusieurs lésions.</p> <p>Un <b>score de 3</b> chez de nombreux patients indique un <b>bon pronostic avec un traitement standard</b>, en particulier lors d'un examen intermédiaire. Cependant, dans les essais impliquant la TEP où une désescalade est envisagée, il peut être préférable de considérer un <b>score de 3 comme une réponse inadéquate</b> (afin d'éviter un sous-traitement).</p> <p><b>Lésions dominantes mesurées</b> : jusqu'à six des plus grands ganglions dominants, masses ganglionnaires et lésions extranodales choisies pour être clairement mesurables dans deux diamètres. Les ganglions doivent de préférence provenir de régions différentes du corps et inclure, le cas échéant, les zones médiastinales et rétropéritonéales.</p> <p><b>Lésions non mesurées</b> : toute maladie non sélectionnée comme dominante ou mesurable et toute maladie réellement évaluabile doivent être considérées comme non mesurées. Cela comprend tous les ganglions, masses ganglionnaires et sites extranodaux non choisis comme dominants ou mesurables, ou qui ne répondent pas aux critères de mesurabilité mais restent anormaux, ainsi que toute maladie suspectée dans un site difficilement quantifiable par mesure (y compris les épanchements pleuraux, ascites, lésions osseuses, atteintes leptoméningées, masses abdominales et autres lésions non confirmables et non suivies par imagerie).</p> <p>Dans l'<b>anneau de Waldeyer</b> ou dans les sites extranodaux (par exemple, tractus gastro-intestinal, foie, moelle osseuse), la captation du FDG peut être plus élevée que dans le médiastin en cas de réponse métabolique complète, mais ne doit pas dépasser la captation physiologique normale environnante (par exemple, activation médullaire consécutive à la chimiothérapie ou aux facteurs de croissance myéloïdes).</p>		

## ANNEXE E - Fiche technique

### FICHES TECHNIQUES

NUMERO DE DOSSIER :

Date du diagnostic :

### 1-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

- Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_
- Age au diagnostic : \_\_\_\_\_ Sexe : H / F
- N° Téléphone : \_\_\_\_\_

### 2-DONNEES CLINIQUES :

- ATCDS personnels : \_\_\_\_\_
- ATCDS familiaux : \_\_\_\_\_
- ATCDS de néoplasie familial : \_\_\_\_\_
- Habitudes toxiques/exposition aux toxiques : \_\_\_\_\_
- Circonstance de découverte : (les symptômes) \_\_\_\_\_
- Délai du diagnostic (en mois) : (entre le début des symptômes et le diagnostic) \_\_\_\_\_

#### EXAMEN CLINIQUE INITIAL AU DIAGNOSTIC :

ECOG		Signes généraux		Syndrome infectieux	
Syndrome anémique		Syndrome hémorragique		Signes de compression	

### 3-DONNEES BIOLOGIQUES :

- Hémogramme : initial au diagnostic :

GB	élt/mm <sup>3</sup>	Hb	g/dl		
PNN	élt/mm <sup>3</sup>	VGM	fL		
LY	élt/mm <sup>3</sup>	CCMH	%	PLQ	élt/mm <sup>3</sup>
MONO	élt/mm <sup>3</sup>	HTE	%	VPM	fL
		RDW	%		
		Rétic	élt/mm <sup>3</sup>		

LDH		Les normes du labo : ( - )
GGT/PAL		

### 4-ETUDE HISTOLOGIQUE :

Siège de la biopsie		Type histologique	
Type de biopsie	Micro Bx	IHC + Algorithme de Hans	
	Bx		
	Bx exérèse		

- BOM :

### 5- DONNES RADIOLOGIQUES ET METABOLIQUES :

- TLT : IMT :
- TDM CTAP :
- PETSCANN :

### 6-STAGING :

LNH ganglionnaire		LNH extra- gg	
Stade Ann Arbor X E B		Atteinte viscérale, extra ganglionnaire, médullaire (à préciser)	
Conversion leucémique Oui ou non *		X : bulky (à préciser le siège et les dimensions)	

**7-PRONOSTIC :**

NCCN IPI		Score	Cochez	IPI	Cochez
Age (ans)	41-60	1		Age > 60 ans	
	61-75	2		ECOG $\geq$ 2	
	> 75	2		<b>Stade Ann Arbor</b> III ou IV	
LDH / Nle	> 1 ou $\leq$ 3	1		LDH supérieures à la normale	
	> 3	2		<b>Plus d'un site</b> extra-ganglionnaire	
Atteinte extra nodale (MO, SNC, Foie, Poumon, Digestif)	1				
Performance statut $\geq$ 2	1				

**8- TRAITEMENT :**

Type de protocole	C1 C2 C3 C4	Prophylaxie neuro méningée :  Nombres des PL	Complications de la chimiothérapie : toxicités

**8-EVALUATION****JUGEMENT DE LA REONSE**

RC - RMC	
RCu	
RP > 75%	
RP > 50% et < 75 %	
RP < 50%	
Progression en intercure	

**ECHEC****Stade de la maladie /Traitement de rattrapage**

Type / nombre de cycles / résultats :

\*\*\* Svp veuillez mentionner la poursuite thérapeutique au-dessous (chapitre 9)

**9 - EVALUATION INTERMEDIAIRE (si 08 cures reçues au total)****OU À LA FIN DE TRAITEMENT (si 06 cures reçues au total) : C6**

C5 J1 le :

C6 J1 le :

**EVALUATION :****JUGEMENT DE LA REONSE**

RC - RMC	
RCu	
RP > 75%	
RP > 50% et < 75 %	
RP < 50%	
PROGRESSION EN INTERCURE	

- Complications de la chimiothérapie : toxicités

**ECHEC**

**Stade de la maladie / Traitement de ratrapage**

Type / nombre de cycles / résultats :

\*\*\* Svp veuillez mentionner la poursuite thérapeutique au-dessous (chapitre 10)

**10-EVALUATION A LA FIN DU TRAITEMENT : C8 RCHOP**

C7 J1 le :

C8 J1 le :

**EVALUATION :**

**JUGEMENT DE LA REPONSE**

RC - RMC	
RCu	
RP > 75%	
RP > 50% et < 75 %	
RP < 50%	
PROGRESSION EN INTERCURE	

- Complications de la chimiothérapie : toxicités

**ECHEC**

**Stade de la maladie / Traitement de ratrapage**

Type / nombre de cycles / résultats :

**11- COMPLICATIONS TARDIVES DU TRAITEMENT :**

- Cardiaques/ délai :
- Neurologiques / délai :
- Néoplasie au long court / délai :

**12- RECHUTE/ DELAI /stade :**

**13-TRAITEMENT DE RATRAPPAGE/ TYPE :**

- Type / nombre de cycles / résultats :
- Intensification / autogreffe :

**14- DEVENIR DES PATIENTS :**

Date de la dernière consultation :	
Date du Décès :	
Cause du Décès :	
Survie globale (mois) :	
Survie sans progression (mois) :	

**ANNEXE F – Classification des principaux effets indésirables secondaires à la chimiothérapie**

<b>Événement indésirable</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Leucocytes ( $10^9/l$ )	> 4	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1
Polynucléaires neutrophiles ( $10^9/l$ )	> 2	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Hémoglobine (g/l)	> 110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	< 65
Plaquettes ( $10^9/l$ )	> 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Transaminases ALAT, SGPT	Normale (Nle)	> Nle - 2,5 x Nl	> 2,5 - 5,0 x Nle	> 5,0 - 20,0 x Nle	> 20 x Nle
Transaminases ASAT, SGOT	Normale (Nle)	> Nle - 2,5 x Nl	> 2,5 - 5,0 x Nle	> 5,0 - 20,0 x Nle	> 20 x Nle
Bilirubine	Normale (Nle)	> Nle - 1,5 x Nl	> 1,5 - 3,0 x Nle	> 3,0 - 10,0 x Nle	> 10,0 x Nle
Créatinine	Normale (Nle)	> Nle - 1,5 Nle	> 1,5 Nle - 3,0 Nle	> 3,0 - 6,0 x Nle	> 6,0 x Nle
Nausées - vomissements	Aucune	Nausées	Vomissements tran-sitoires	Vomissements nécessitant traitements incoercibles	Vomissements
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème, Irritation	Erythème, ulcères, Ulcères, nécessité possibilité de manger d'alimentation li-des solides	Alimentation im-possible	Alimentation im-possible
Diarrhée	Aucune	Passagère, < 2/ jour	Tolérable, > 2/jour	Intolérable, nécessitant traitement	Déshydratation, diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Modifications de la peau	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, Desquamation, suintement, vésicules, prurit	Desquamation, suintement, ulcération	Nécrose nécessitant exérèse chirurgicale
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes et/ou ostéo-tendineux	Paresthésies sévères faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérable et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Signes infectieux	Aucune	Infection foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives

## **ANEXXE G : Formulaire de consentement éclairé**



Hôpital Militaire Régional  
Universitaire de Constantine  
Cdt Benbaatouche A/Ali



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة الدفاع الوطني  
Ministère de la Défense Nationale  
الناحية العسكرية الخامسة  
5<sup>e</sup> Région Militaire

الجهاز العسكري المستشفى الجامعي بقسنطينة الراند عبد العالى بن بعطاوش

## CONSENTEMENT ECLAIRE

Au cours de la consultation médicale du .....et/ou l'hospitalisation en date du ....., le docteur ( nom et prénom) ..... m'a indiqué que l'intervention chirurgicale et où l'exploration-fonctionnelle.....

Suivante :.....  
..... était opportune.

.....خلال فترة الفحص الطبي المتخصص الخاص بـ.....وار الاستئفاء بتأريخه.....  
.....او وضع لى.....للريض ان العملية الجراحية او البحث العملي المبين فيما يلى  
.....الطيب (الاسم واللقب).....

..... انه ملتب و هام  
1- Je reconnais avoir été informé de l'évolution de la maladie dont je souffre, des risques et des bénéfices de l'intervention chirurgicale et /exploration.

اعترف انه تم اعلامي بتطور المرض الذي اعاني منه، الاختبار والقوانين الناجمة عن هذه العملية الجراحية ولاإبحث العملي

**2- Je reconnais avoir été informé que toute intervention chirurgicale et/ou exploration comportant un certain pourcentage de complications et de risque.**

اعترف انه تم اعلامي بان كل عملية جراحية او لبحث عملى يتلخص عليه نسبة من المضاعفات واخطار.

3- J'ai été prévenu que tout acte complémentaire peut être nécessaire au cours de l'intervention.

لقد تم اعلام، ان كل تحليل او فعل تكميل، يستطيع ان يكون خارج وري خلال سربان العملية لغير الفعل.

لوازيم : ..... فاتح ..... a : ..... فاتح .....

المرضى ( الاسم و اللقب ) : .....  
تاريخ المولاد : .....  
رقم بطاقة التعريف الوطنية : .....  
Malade ( nom et prénom ) : .....  
Date de naissance : .....  
N.C.I.N : .....

Signature (patient) : par empreinte détaillée

الامضاء (المرتضى); بحصة الاصبع

## ABSTRACT

### **Background**

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a malignant lymphoproliferative disorder characterized by considerable prognostic heterogeneity, influenced by both tumor cell features and their interaction with the tumor microenvironment (TME). Among emerging prognostic biomarkers, hematological ratios such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) reflect systemic inflammation and immune responses involved in the disease's pathogenesis and progression. This study aimed to assess their prognostic value on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with DLBCL treated with the R-CHOP 21 protocol.

### **Materials and Methods**

We conducted a prospective, multicenter, analytical study from January 1, 2023, to March 31, 2025, including 74 newly diagnosed DLBCL patients treated with R-CHOP 21. Statistical analysis was performed using the Chi-square test. Cut-off values for NLR, PLR, and LMR were defined using receiver operating characteristic (ROC) curves. OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed with the Cox proportional hazards model.

### **Results**

A total of 74 patients were included, with a sex ratio of 1.31 and a median age of 63 years (range: 17–94). The mean time to diagnosis was 4 months (range: 1–24), and advanced-stage disease was observed in 54% of cases. Cut-off values were defined as follows: NLR (low < 2.06, high  $\geq$  2.06), PLR (low < 190, high  $\geq$  190), and LMR (low < 1.53, high  $\geq$  1.53). R-CHOP 21 was administered in 91.9% of cases, and R-miniCHOP in 8.1%. The overall response rate was 66.2%. At 27 months, OS and PFS were 78.1% and 66.2%, respectively. Elevated NLR and PLR were significantly associated with decreased OS ( $p = 0.02$  and  $p = 0.01$ , respectively) and reduced PFS, while LMR showed no significant prognostic impact. In multivariate analysis, both NLR and PLR were identified as independent prognostic factors. The integration of all three ratios with the International Prognostic Index (IPI) improved predictive performance, with AUC for OS increasing from 0.578 to 0.696, and for PFS from 0.457 to 0.636.

### **Conclusion**

Our study highlights the independent prognostic value of baseline hematological ratios in predicting treatment response, OS, and PFS in DLBCL. When combined with the IPI, these simple and accessible biomarkers enhance risk stratification. These findings support the incorporation of NLR, PLR, and LMR into initial prognostic assessment to better tailor therapeutic strategies and optimize patient management.

### **Keywords**

Diffuse Large B Cell Lymphoma, tumor microenvironments, R-CHOP protocol, hematological ratios

## RESUMÉ

### **Introduction**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une hémopathie maligne caractérisée par une grande hétérogénéité pronostique liée aux caractéristiques des cellules tumorales et à leur interaction avec le microenvironnement tumoral (MET). Parmi les biomarqueurs émergents, les ratios hématimétriques, NLR (Neutrophil –to- Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio) et LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio) qui reflètent l'inflammation systémique et la réponse immunitaire impliquées dans la physiopathologie et l'évolution du LDGCB. Notre étude vise à évaluer leur valeur pronostique sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

### **Matériels et méthodes**

C'est une étude prospective analytique multicentrique, menée entre le 01/01/2023 et le 31/03/2025, incluant 74 patients atteints de LDGCB de novo traités par R-CHOP 21. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test du Khi<sup>2</sup>. Les cut-off des ratios hématimétriques ont été déterminés par ROC (Receiver Operating Characteristic). Les calculs des survies ont été effectués selon la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox.

### **Résultats**

N = 74, sex-ratio = 1,31, âge médian : 63 (17 - 94 ans). Le délai moyen au diagnostic était de 4 (1 – 24 mois), stades diffus : 54 %. Les seuils définis étaient : NLR (bas < 2,06, élevé ≥2,06), PLR (bas <190, élevé ≥190), LMR (bas <1,53, élevé ≥1,53). R-CHOP21 a été administré chez 62 patients (91,9 %) et R-miniCHOP chez 12 patients (8,1%). Le taux de réponse globale : 66,2 %. À 27 mois, SG : 78,1 %, SSP : 66,2 %. Le NLR et le PLR élevés étaient significativement associées à une diminution de la SG ( $p = 0,02$  et  $0,01$  respectivement) ainsi qu'à une réduction de la SSP. Le LMR n'avait pas de valeur pronostique significative. En analyse multivariée, NLR et PLR se sont révélés être des facteurs indépendants de mauvais pronostic. La combinaison des trois ratios avec le score IPI a permis d'améliorer la performance prédictive avec une augmentation de l'AUC (Area Under the Curve) pour la SG de 0,578 à 0,696 et pour la SSP de 0,457 à 0,636.

### **Conclusion**

Notre étude démontre que les ratios hématimétriques calculés à partir de l'hémogramme initial ont une valeur pronostique indépendante en lien avec la réponse thérapeutique, la SG et la SSP. La combinaison de ces ratios avec le score IPI permet une stratification pronostique plus précise et mieux adaptée. Ces résultats soulignent l'intérêt d'intégrer ces biomarqueurs simples, accessibles et économiques dans l'évaluation pronostique initiale du LDGC, afin d'optimiser la prise en charge et de personnaliser les stratégies thérapeutiques.

**Mots clés :** Lymphome diffus à grandes cellules B, microenvironnement tumoral, protocole R-CHOP, ratios hématimétriques.

## ملخص

### المقدمة

سرطان الخلايا اللمفاوية ب الكبيرة (LDGCB) هو ورم خبيث، يتميز بتباين تشخيصي كبير والذي يعود الى مميزات الخلايا السرطانية وتفاعلها مع البيئة البيولوجية المحيطة بالورم (MET). المؤشرات الحيوية لهذا التفاعل و الناتجة عن حساب النسب الدموية (NLR, PLR, LMR) تعكس الالتهابات و الاستجابة المناعية المتعلقة بالفيزيولوجيا المرضية و تطور LDGCB. تهدف دراستنا الى تقييم علاقة التأثير و القيمة التنبؤية لهذه النسب الدموية على حياة المرضى فيما يخص معدل البقاء الكلي (SG) ودون تقدم المرض (SSP).

### المنهج

أجريت هذه الدراسة الاستباقية التحليلية متعددة المراكز في الفترة الممتدة من 1 يناير 2023 الى 31 مارس 2025، وشملت 74 مريضاً ب LDGCB والذين تم علاجهم ب 21 R-CHOP. أجري التحليل الاحصائي باستخدام Test de Khi 2. حددت القيم الفارقة للنسب الدموية باستخدام ROC وحساب قيم البقاء علي قيد الحياة بواسطة طريقة Kaplan-Meier و Cox.

### النتائج

عدد المرضى = 74، نسبة الجنسين = 1.31، متوسط العمر: 63 (17-94 سنة). متوسط فترة التشخيص كان 4 (1-24) شهراً، حالات المرض المتقدمة: 54%. القيم الفارقة للنسب الدموية: NLR (منخفض > 2.06، مرتفع ≤ 2.06)، PLR (منخفض > 190، مرتفع ≤ 190)، LMR (منخفض > 1.53، مرتفع ≤ 1.53). تمت معالجة 62 مريضاً (91.9%) ب R-CHOP21 و 12 مريضاً (8.1%) ب R-miniCHOP. معدل الاستجابة الإجمالي: 66.2%. بعد 27 شهراً، كان معدل البقاء الكلي (SG: 78.1%)، معدل البقاء الخالي من التقم (SSP: 66.2%). ارتبط ارتفاع NLR و PLR بشكل ملحوظ بانخفاض معدل SG ( $P = 0.02$ ) و  $P = 0.01$  على التوالي) وانخفاض ايضاً معدل SSP، على عكس LMR. في التحليل متعدد المتغيرات، وُجد أن كلاً من NLR و PLR عاملان مستقلان لتنبؤ تطور المرض. أدى دمج النسب الثلاث مع IPI إلى تحسين الأداء التنبؤي مع زيادة في المساحة تحت المنحنى (AUC) SG من 0.578 إلى 0.696، و SSP من 0.457 إلى 0.636.

### الخلاصة

نظهر دراستنا أن نسب الدم المحسوبة من تعداد الدم الأولي لها قيمة تشخيصية مستقلة مرتبطة بالاستجابة العلاجية، ومعدل البقاء الكلي، ودون تقدم المرض. يتيح دمج هذه النسب مع IPI تصنيفاً تشخيصياً أكثر دقة وملاءمة. ثُبّرَت هذه النتائج أهمية دمج هذه المؤشرات الحيوية البسيطة، وسهولة المثال، والاقتصادية في التقييم التشخيصي الأولي لسرطان الغدد الليمفاوية البابائية (LDGCB)، من أجل تحسين استراتيجيات العلاج.

### الكلمات المفتاحية

علاج RCHOP، سرطان الخلايا اللمفاوية ب الكبيرة، البيئة البيولوجية المحيطة بالورم، النسب الدموية