

# Lymphomes diffus à grandes cellules B

A. Bosly, C. Fervaille, H. Antoine-Poirel, L. Michaux

**Résumé :** Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent près d'un tiers des lymphomes non hodgkiniens, l'âge médian de leur survenue est de 70 ans et ils sont parfois liés aux déficits immunitaires. Le diagnostic est histologique : envahissement diffus du ganglion par de grandes cellules exprimant les marqueurs immunologiques B matures (notamment CD20). Les mutations des gènes C-MYC et BCL-2 sont de mauvais pronostic. L'évaluation par imagerie médicale doit inclure la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-scan) qui va définir le stade de la maladie et la qualité de la réponse thérapeutique après traitement. La polychimiothérapie (du type cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone [CHOP]) associée aux anticorps anti-CD20 offre un taux de guérison de près de 60 %. La rechute et la résistance au traitement sont de mauvais pronostic. Les cellules T modifiées à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) permettent, dans ces situations, d'obtenir un taux élevé de réponses complètes.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Lymphomes B ; CD-20 ; R-CHOP ; Cellules T à récepteur antigénique chimérique ; C-MYC ; BCL-2

## Plan

■ Épidémiologie	1
■ Anatomopathologie et immunohistochimie	2
■ Génétique : cellule d'origine et nouveaux sous-groupes	6
■ Évaluation initiale de la maladie	6
■ Facteurs pronostiques	7
■ Traitement	8
■ Annexe A. Scores pronostiques proposés dans les lymphomes B diffus à grandes cellules	10
■ Annexe B. Principaux schémas thérapeutiques en usage dans les lymphomes B diffus à grandes cellules	11

## ■ Épidémiologie

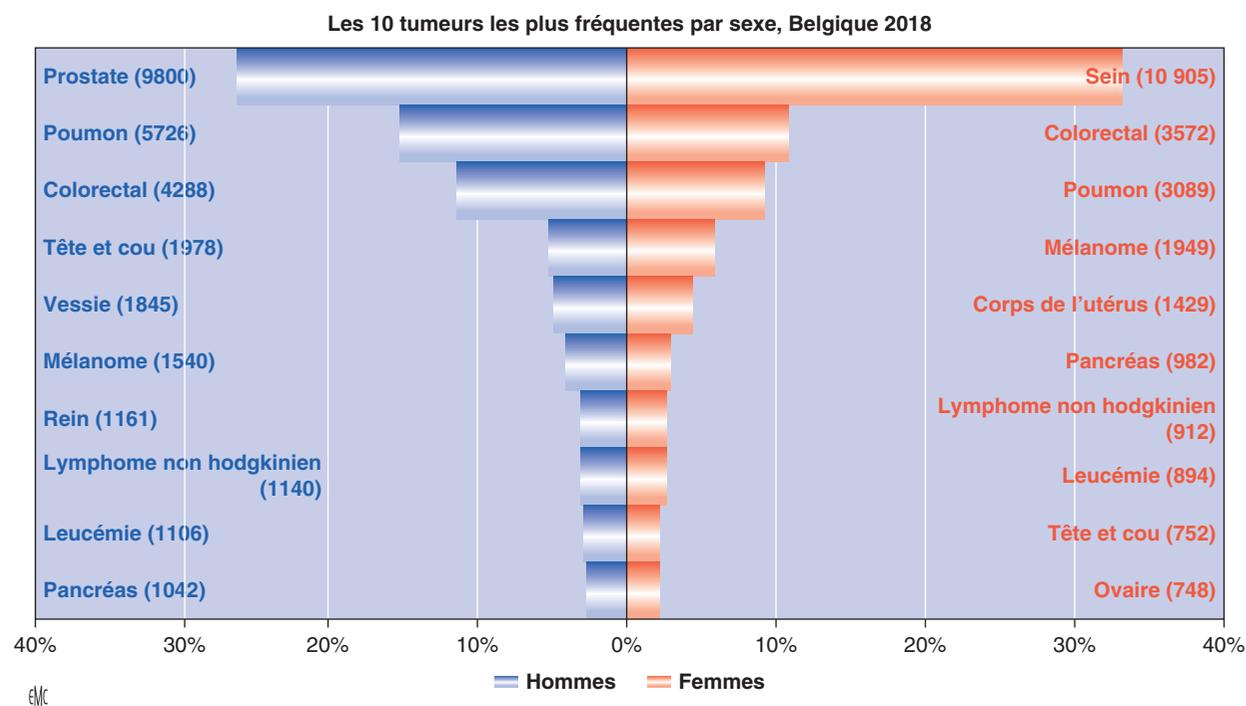
Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont l'hémopathie maligne la plus fréquente. Le nombre de nouveaux cas estimé au cours de l'année 2018 est de 509 000 dans le monde et de 72 000 aux États-Unis [1]. Ils occupent par leur fréquence parmi l'ensemble des affections malignes le 7<sup>e</sup> rang chez l'homme et le 6<sup>e</sup> chez la femme [1]. Des données similaires sont rapportées par le Registre belge du cancer, où les LNH occupent respectivement la 8<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> place chez l'homme et la femme (Fig. 1) [2]. L'incidence rapportée aux États-Unis en 2017 est de 18,6 nouveaux cas/100 000 habitants. Les données du Royaume-Uni pour la période 2015-2017 font état d'un nombre de cas et d'une incidence annuelle pour 100 000 habitants respectivement de 7748 et 27,4 chez l'homme contre 6318 et 19,3 chez la femme (Tableau 1) [3].

L'incidence annuelle des LNH a augmenté rapidement de 1993 à 2010, passant de 16,1 à 22,3/100 000 habitants, puis a atteint un plateau (Fig. 2). Le nombre de cas augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans et l'incidence jusqu'à 90 ans (Fig. 3). L'augmentation observée de l'incidence a concerné principalement les sujets de plus de 60 ans. La mortalité par lymphome a, en revanche, diminué depuis les années 2000 et devrait continuer à régresser (Fig. 4). Cet effet est attribué à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 [3].

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent le type histologique de lymphome le plus fréquent, de l'ordre de 30 % tant aux États-Unis [4] qu'en Europe [2] ou au Japon [5]. Selon les données belges de 2019, les plus récentes, le nombre de cas, l'incidence brute et le taux d'incidence standardisé sur l'âge (*world-standardised incidence* [WSR]) sont respectivement : chez l'homme de 496, 8,8 et 4,3/100 000 habitants/an et de 420, 7,2 et 3,1/100 000 habitants/an chez la femme [2], avec un sex ratio de 1,4 [2].

L'âge médian au diagnostic est de l'ordre de 70 ans. La proportion des LDGCB parmi les autres LNH augmente avec l'âge, pour atteindre plus d'un tiers des lymphomes matures au-delà de 65 ans (Fig. 5). La survie relative diffère peu selon le sexe ; tous âges confondus, elle est de 61 % à 5 ans et de 55 % à 10 ans. Elle diminue fortement avec l'âge à partir de 50 ans (Fig. 6) [2].

Les facteurs de risque de développer un LDGCB sont l'âge avancé (> 65 ans), le genre masculin, un antécédent familial de lymphome, les maladies auto-immunes activant les cellules B, les traitements immunosuppresseurs, les virus (hépatite C, virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30), le tabac. Un risque accru a été décrit dans certaines professions (agriculteur, peintre, coiffeur utilisant les teintures pour cheveux, couturière, chauffeur-livreur, etc.). Les produits phytosanitaires de l'agriculture et le benzène sont également incriminés [1, 4, 6, 7].



**Figure 1.** Nombre de cas et incidence des lymphomes au Royaume-Uni.

**Tableau 1.**

Nombre annuel moyen de cas de lymphome non hodgkinien et incidence en fonction de l'âge et du genre : données du Royaume-Uni.

Tranche d'âge (ans)	Cas féminins	Cas masculins	Incidence féminine	Incidence masculine
0-4	6	13	0,3	0,6
5-9	12	23	0,6	1,1
10-14	14	26	0,8	1,4
15-19	16	37	0,9	1,9
20-24	33	55	1,6	2,5
25-29	53	69	2,4	3,0
30-34	72	104	3,24	4,7
35-39	91	121	4,3	5,8
40-44	134	200	6,4	9,7
45-49	208	329	8,9	14,5
50-54	360	485	15,4	21,3
55-59	459	576	22,3	28,7
60-64	601	776	33,3	44,7
65-69	861	1099	46,7	63,4
70-74	972	1217	64,2	88,1
75-79	916	1097	78,3	110,3
80-84	776	864	84,9	124,3
85-89	5	491	81,7	129,1
90+	232	167	58,2	97,3
Tous les âges	6318	7748	19,3	27,4

Les facteurs qui semblent associés à une diminution du risque sont un statut socioéconomique élevé, l'atopie, l'exposition récréative au soleil, un IMC bas, certains traitements hormonaux chez la femme, la consommation d'alcool chez l'homme et un antécédent de transfusion [1, 4].

égale ou supérieure à celle d'un noyau de macrophage, au moins deux fois supérieure à celle d'un lymphocyte. De nombreux travaux ont peu à peu permis de mieux comprendre et de classer ces lymphomes de façon de plus en plus précise en fonction de leur morphologie et de leurs caractéristiques moléculaires [8, 9].

## ■ Anatomopathologie et immunohistochimie

### Définition

Le LDGCB se définit comme une prolifération de cellules lymphoïdes de taille intermédiaire à grande, avec un noyau de taille

## Lymphome diffus à grandes cellules B, sans autre spécificité

### Données morphologiques

Les LDGCB sans autre spécificité comportent quatre catégories morphologiques : centroblastique, immunoblastique, anaplasique et variants rares ; et deux sous-types selon la cellule

Taux d'incidence pour 100 000 habitants par tranche d'âge et par année de diagnostic, Royaume-Uni

Tranche d'âge	1993-1995	1994-1996	1995-1997	1996-1998	1997-1999	1998-2000	1999-2001	2000-2002	2001-2003	2002-2004	2003-2005	2004-2006	2005-2007	2006-2008	2007-2009	2008-2010	2009-2011	2010-2012	2011-2013	2012-2014	2013-2015	2014-2016	2015-2017
0-24	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,2
25-49	6,4	6,3	6,2	6,3	6,4	6,4	6,3	6,1	6,1	6,1	6,2	6,2	6,4	6,4	6,6	6,7	6,8	7,0	6,9	6,8	6,5	6,5	6,4
50-59	19,7	19,9	20,2	20,7	21,2	21,0	21,2	20,8	20,6	20,8	21,1	21,4	21,4	22,1	22,3	22,8	23,0	22,9	22,7	22,5	22,3	22,3	21,7
60-69	33,3	34,2	34,8	36,1	37,5	38,4	39,3	39,2	40,0	40,4	41,7	42,6	43,9	43,9	45,6	46,0	47,3	47,9	48,5	48,1	47,3	46,5	46,5
70-79	53,1	54,8	55,2	56,2	57,7	59,0	60,3	61,6	63,0	64,5	65,3	67,3	68,9	71,7	74,3	76,2	77,6	79,3	82,2	83,5	83,6	83,2	83,3
≥ 80	57,0	57,6	59,8	61,9	64,1	66,7	68,4	69,9	71,3	72,6	74,1	75,6	76,8	80,2	83,8	86,3	89,1	90,2	94,1	95,3	95,6	95,3	94,9

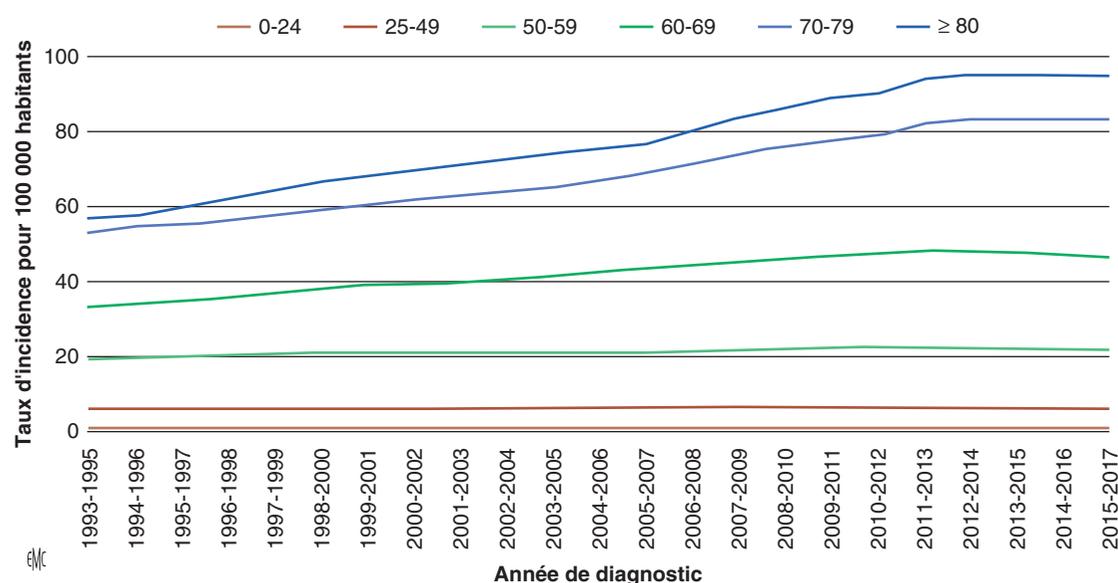


Figure 2. L'incidence des lymphomes a augmenté jusqu'en 2010 puis a atteint un plateau.

d'origine : à cellules B centro-germinales (*germinal centre B cell* [GCB]) et à cellules B activées (*activated B cell* [ABC]) [10].

### Centroblastique (Fig. 7)

Il s'agit de la variante la plus fréquente. Les cellules lymphomateuses sont de taille intermédiaire à grande, avec un noyau rond ou ovalaire à chromatine fine, abritant deux à quatre nucléoles souvent accolés à la membrane nucléaire. Parfois, le noyau est plus irrégulier et multilobé. Le cytoplasme est peu abondant, discrètement basophile. Certains cas sont monomorphes, constitués de plus de 90 % de centroblastes. Néanmoins, souvent, la population est plus polymorphe avec un mélange de centroblastes et d'immunoblastes. La variante centroblastique correspond plus fréquemment au sous-type moléculaire GCB.

### Immunoblastique

Cette prolifération est composée à plus de 90 % par des cellules immunoblastiques. Elles se caractérisent par un noyau orné d'un nucléole central proéminent et par un cytoplasme basophile relativement abondant. Une différenciation plasmocytoïde peut s'observer.

### Anaplasique

Il s'agit d'une prolifération de grandes cellules avec des noyaux pléomorphes. Elles peuvent ressembler aux cellules du lymphome anaplasique à grandes cellules et parfois mimer des cellules de types Hodgkin ou Reed-Sternberg.

### Variants morphologiques rares

Il existe des variants à stroma myxoïde ou fibrillaire ou encore à cellules fusiformes ou en bague à chaton.

### Profil immunohistochimique

Les cellules lymphomateuses expriment généralement plusieurs marqueurs B : CD20, CD22, CD19, CD79a, Pax-5, etc. (Fig. 8). CD30 s'exprime dans 10 à 20 % des cas, essentiellement dans la variante anaplasique. CD5 est exprimé dans 5 à 10 % des cas, CD10 dans 30 à 50 %, Bcl6 dans 60 à 90 %, Bcl2 dans 47 à 84 % et Mum-1 dans 35 à 65 % des cas.

L'algorithme de Hans, simple à mettre en œuvre et encore couramment utilisé, contribue à distinguer les sous-types GCB des non-GCB (ABC), avec un seuil de positivité du marquage à 30 % des cellules lymphomateuses (cf. infra « Génétique ») [11]. Si CD10 est positif isolément ou associé à BCL6, il s'agit d'un type GCB. Si CD10 et BCL6 sont tous deux négatifs, il s'agit d'un type non GCB. Si CD10 est négatif et BCL6 positif, alors le marquage Mum-1 détermine le sous-type : GCB s'il est négatif, non GCB s'il est négatif.

### Lymphome B diffus à grandes cellules cérébral primitif

#### Aspect macroscopique

Ce lymphome se présente sous la forme d'une ou de plusieurs masses, le plus fréquemment au sein des hémisphères cérébraux. Elles sont souvent profondes, adjacentes aux ventricules, et peuvent mimer des métastases ou des gliomes.

#### Aspect microscopique

Il s'agit d'une prolifération diffuse montrant souvent de larges plages de nécrose. Les cellules lymphomateuses sont alors regroupées autour des vaisseaux. L'infiltration des vaisseaux est

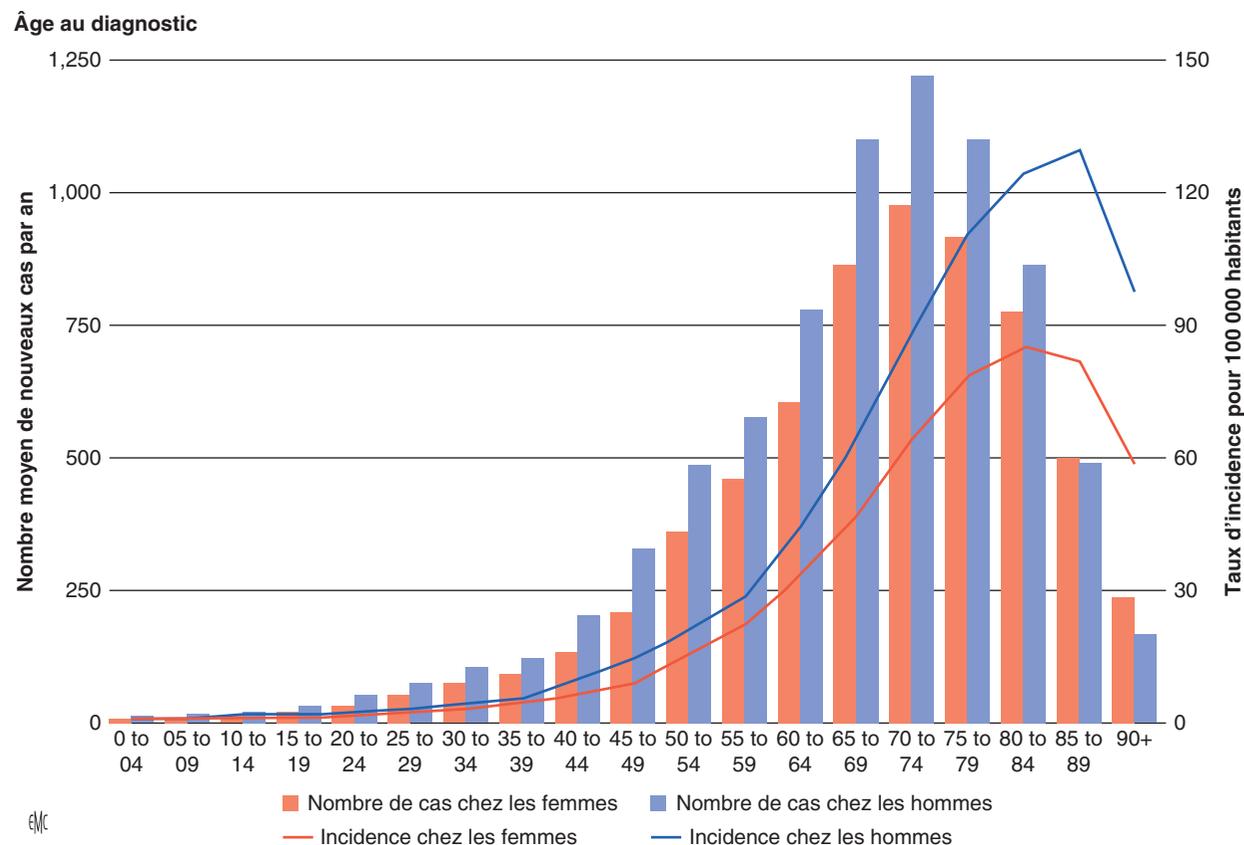


Figure 3. Le nombre de nouveaux cas de lymphomes augmente jusqu'à 75 ans et l'incidence augmente jusqu'à 90 ans.

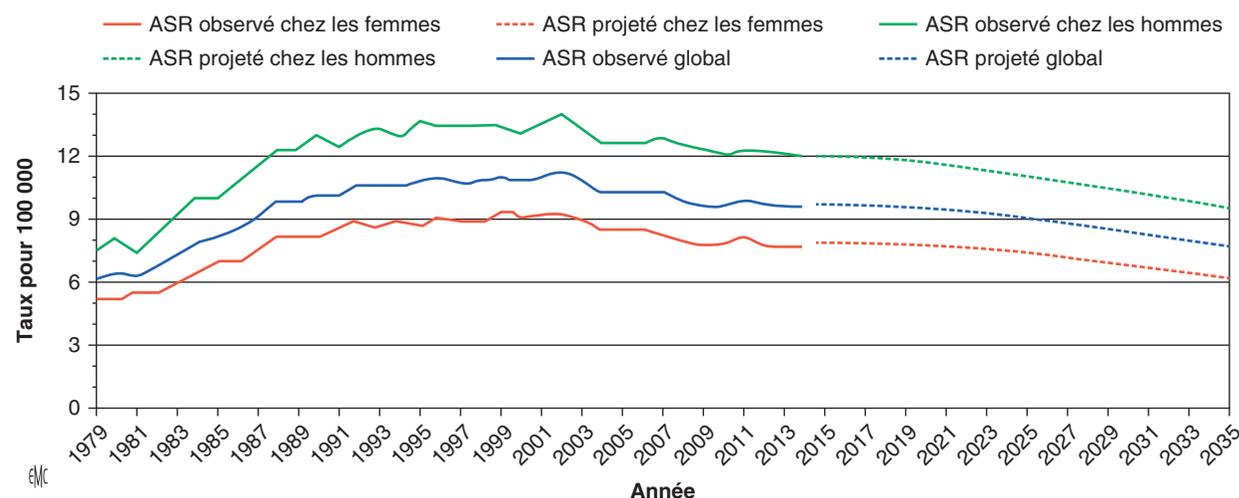


Figure 4. La mortalité par lymphome est en diminution. Jusqu'en 2020, la mortalité augmente parallèlement à l'augmentation de l'incidence. ASR : taux d'incidence standardisé sur l'âge (*aged standardised incidence ratio*). L'arrivée du rituximab arrête la montée de la courbe puis celle-ci s'infléchit d'autant plus que l'incidence n'augmente plus. Les prévisions vont dans le sens d'une diminution progressive de la mortalité.

fréquente. Les cellules sont de taille intermédiaire à grande, de type centroblastique ou immunoblastique, mimant parfois les cellules du lymphome de Burkitt. On note une activation microgliale et astrocytaire ainsi qu'un infiltrat inflammatoire réactionnel comportant des petits lymphocytes B et T, voire des macrophages spumeux.

#### Profil immunohistochimique

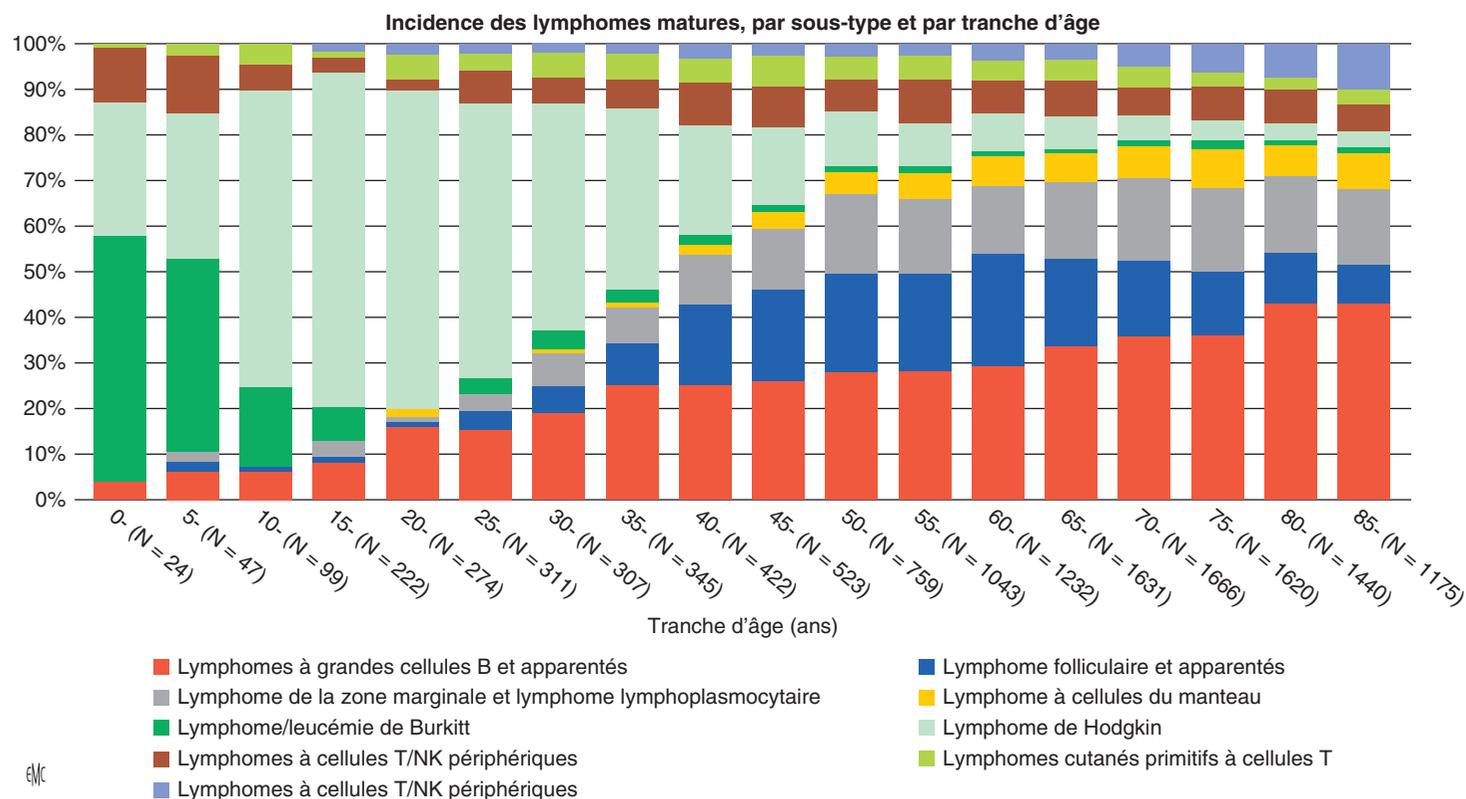
Les cellules expriment les marqueurs B. La majorité des cas sont positifs pour Bcl2 (82 %), Bcl6 (60-80 %) et Mum-1 (90 %). CD10 n'est exprimé que dans moins de 10 % des cas de LDGCB cérébral

primitif. Son expression doit donc faire exclure une infiltration par un LDGCB systémique.

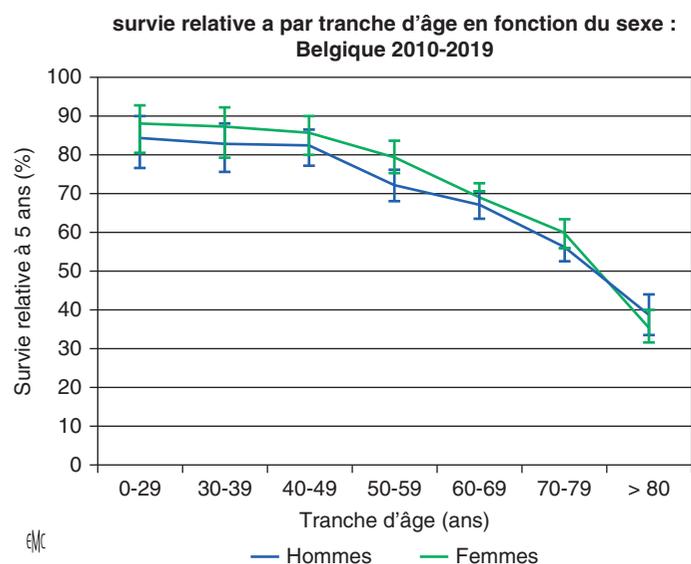
### Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin

#### Aspect microscopique

L'aspect morphologique et cytologique est extrêmement variable d'un cas à l'autre. Il s'agit d'une prolifération d'architecture diffuse souvent associée à une fibrose encorbeillant les cellules lymphomateuses. Ces dernières sont de taille



**Figure 5.** La proportion des lymphomes diffus à grandes cellules B augmente avec l'âge.



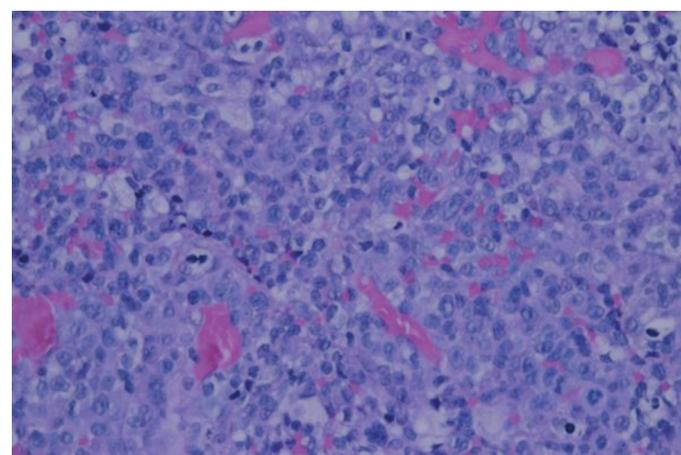
**Figure 6.** La survie des patients avec lymphome diffus à grandes cellules B diminue avec l'âge à partir de 50 ans.

<sup>a</sup> Les valeurs de survie relative sont représentées avec leur intervalle de confiance à 95 %.

intermédiaire à grande avec un cytoplasme abondant et pâle. Le noyau est ovoïde. Certains cas sont constitués de cellules plus pléomorphes, multilobées, qui peuvent ressembler aux cellules de Reed-Sternberg.

### Profil immunohistochimique

Outre les marqueurs B, les cellules lymphomateuses expriment fréquemment CD30 (> 80 %) de façon hétérogène et MUM-1 (75 %). CD15 peut être exprimé dans une minorité des cas. L'expression de Bcl2 et Bcl6 est variable. La positivité de CD10



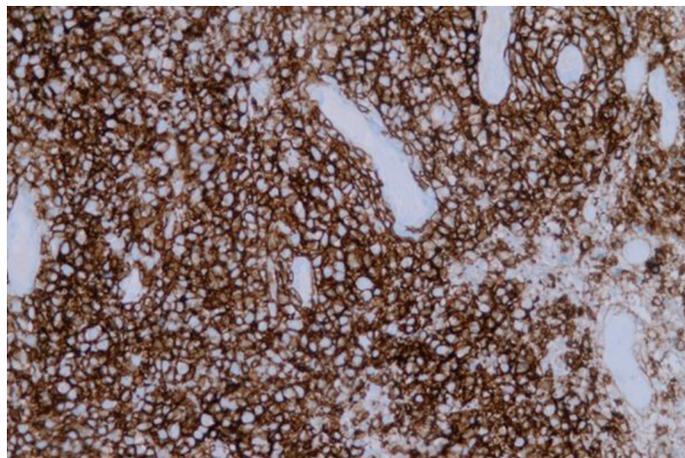
**Figure 7.** Lymphome diffus à grandes cellules B : coloration hémalum-eosine-safran (HES).

est moins fréquente (8-32 % selon les auteurs). À la différence de la majorité des autres LDGCB, 70 % des lymphomes à grandes cellules B primitifs du médiastin (LBPM) expriment CD23 et MAL.

### Autres formes

Il existe d'autres types de lymphomes B à grandes cellules :

- le lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et/ou histiocytes ;
- le LDGCB cutané primitif de type jambe (*leg type*) ;
- le LDGCB associé au virus d'Epstein-Barr (EBV), sans autre spécificité ;
- l'ulcère cutanéomuqueux associé à l'EBV ;
- des variants rares : LDGCB associé à une inflammation chronique, granulomateuse lymphomatoïde, lymphome B à grandes cellules intravasculaire, lymphome B à grandes cellules ALK



**Figure 8.** Lymphome diffus à grandes cellules B : marquage par anti-CD20.

positif, lymphome plasmoblastique, lymphome primitif des séreuses et LDGCB herpès virus humain de type 8 (HHV-8) positif, sans autre spécificité.

D'autres formes de lymphomes, classés à part, sont proches des LDGCB : des variants rares : LDGCB associé à une inflammation chronique, granulomatoses lymphomatoïde, lymphome B à grandes cellules intravasculaire, lymphome B à grandes cellules ALK positif, lymphome plasmoblastique, lymphome primitif des séreuses et LDGCB herpès virus humain de type 8 (HHV-8) positif, sans autre spécificité.

- lymphome B inclassable avec caractéristiques intermédiaires entre un LDGCB et un lymphome de Hodgkin classique ;
- lymphome B de haut grade (LBHG) double- ou triple-hit et sans autre spécificité.

## ■ Génétique : cellule d'origine et nouveaux sous-groupes

D'un point de vue génomique, le LDGCB est hétérogène. Les données cytogénétiques, immunohistochimiques et moléculaires ont peu à peu fait évoluer la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Depuis 2017, le LBPM, le LBHG double, ou triple-hit (c'est-à-dire associant un réarrangement de MYC/8q24 et un réarrangement de BCL2/18q21 et/ou de BCL6/3q27) et le LDGCB EBV positif sont considérés comme des entités distinctes du LDGCB non classable (sans autre spécificité) dans la classification OMS [8, 9].

Parmi les LDGCB sans autre spécificité, la première catégorisation moléculaire proposée a introduit le concept de « cellule d'origine » (*cell of origin* [COO]). Elle distingue essentiellement le type centro-germinatif (CG), ou GCB et le type ABC, considéré comme de pronostic plus défavorable, et un troisième type plus rare dit « inclassable » [10, 12]. Dans la publication princeps, la distinction était fondée sur les profils d'expression génique (GEP) obtenus à partir de tissus frais, ce qui n'est pas une technique de routine. Malgré une correspondance imparfaite avec le GEP, l'immunohistochimie, aisément applicable sur tissus fixés en paraffine, reste, comme indiqué plus haut, la technique la plus utilisée en routine (en particulier l'algorithme de Hans [11]). Depuis peu, la cellule d'origine peut aussi être identifiée par GEP sur tissus paraffinés, grâce en particulier au test Lymph2Cx [13], qui pourrait à l'avenir s'imposer comme une référence.

Le recours à des techniques innovantes, souvent multimodales, pour la détection de mutations, d'altérations du nombre de copies et de variants structurels a permis d'affiner encore le « profilage » du LDGCB et de définir des sous-groupes (*clusters*) ayant un intérêt pronostique. Grâce notamment au séquençage complet de l'exome (*whole exome sequencing* [WES]), deux groupes

de recherche ayant travaillé indépendamment, avec des outils statistiques et mathématiques propres, ont proposé des modèles distincts. L'étude menée sous l'égide des équipes de Harvard [14] les a conduits à distinguer cinq sous-groupes dotés de caractéristiques génomiques différentes (Tableau 2), dont quatre sont associés préférentiellement au phénotype GCB ou ABC. Les chercheurs américains du National Cancer Institute (NCI) [15] ont, pour leur part, défini quatre sous-groupes, élargis à sept après une analyse plus approfondie [16]. Malgré ces approches différentes, certains recoupements ont pu être établis entre ces deux modèles principaux [17]. Dès qu'un consensus est obtenu, de nouvelles recommandations internationales vont pouvoir être formulées sur la base de ces travaux, reposant sur une stratification pronostique homogène, susceptibles de servir de guide à une orientation thérapeutique individuelle (« médecine personnalisée ») adaptée au lymphome de chaque patient. Néanmoins, étant donné son coût élevé et le délai nécessaire à l'obtention des résultats, la technologie WES est encore difficilement implémentable en routine. Dès lors, il est probable que l'on s'oriente en pratique de routine vers d'autres techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) plus ciblées.

Par ailleurs, le recours à des biopsies dites « liquides », c'est-à-dire à la détection d'acide ribonucléique (ARN) tumoral circulant à partir du sang périphérique, est amené à se développer, compte tenu des difficultés techniques d'obtention de biopsies tissulaires dans certains cas (localisations profondes, lésions de petite taille) et de la facilité de prélèvements itératifs [17].

De manière générale, les anomalies génomiques identifiées au cours des dix dernières années grâce aux techniques de séquençage ont considérablement amélioré notre compréhension des mécanismes de lymphomagenèse et révélé la multiplicité des voies altérées : principalement la différenciation B, la transmission du signal par le récepteur B, l'activation de la voie *nuclear factor-kappa B* (NF-κB), l'apoptose et la régulation épigénétique. Ces connaissances sont très utiles pour détecter des vulnérabilités constituant des cibles thérapeutiques potentielles [18].

## ■ Évaluation initiale de la maladie

Le LDGCB peut comporter des symptômes dits « B » : fièvre (> 38 °C) pendant 1 semaine, sueurs nocturnes, amaigrissement non volontaire de supérieur ou égal à 10 % du poids du corps. Contrairement au lymphome de Hodgkin, le prurit est rare.

L'examen clinique comporte la recherche d'adénopathies dans les régions accessibles : cervicales, axillaires, inguinales, d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. Un examen oto-rhino-laryngologique (ORL) (amygdales) et un examen neurologique complètent l'examen clinique.

Une mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, le plus souvent par échocardiographie transthoracique, est indispensable avant le traitement, car celui-ci comporte une anthracycline. Des épreuves fonctionnelles respiratoires sont recommandées s'il existe des symptômes respiratoires. Une évaluation gériatrique est impérative chez tout malade de plus de 80 ans, voire dès 65 ans selon l'anamnèse et l'évaluation clinique.

Les examens biologiques incluent au minimum l'hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des plaquettes, le dosage de la protéine C réactive (CRP), de la créatinine, des lactates deshydrogénases (LDH) et des protéines avec électrophorèse, ainsi que les sérologies virales : au minimum hépatites B et C, VIH, EBV.

L'imagerie médicale comprend impérativement la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) avec injection de produit de contraste radioactif. Les LDGCB ont une forte avidité pour le fluorodésoxyglucose radioactif (<sup>18</sup>F) et les lésions fixent le traceur dans près de 100 % des cas. La TEP-TDM est, de ce fait, l'examen de choix lors de la mise au point initiale. Sa sensibilité pour la détection d'une atteinte médullaire permet, quand elle est négative, de se passer de biopsie de moelle osseuse. La TEP-TDM est également indiquée pour déterminer la réponse au traitement [19].

**Tableau 2.**

Revue non exhaustive des deux modèles principaux de classification génomique multimodale des lymphomes B diffus à grandes cellules sans autre spécificité (NOS).

COO	Classification de Harvard (LymphGen) [14]	Classification du NCI (clusters) [15, 16]	Principales anomalies génétiques	Voies et mécanismes	Fréquence	Survie à 5 ans	Proximité histologique, caractéristiques	Pronostic
Sous-groupes ABC	C5	MCD	Gain 18q, mutations <i>CD79B</i> ± <i>MYD88<sup>L265P</sup></i> , <i>PIM1</i> , <i>HLA-B</i> , <i>BTG-1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>ETV6</i> , <i>SPIB</i> , <i>OSBPL10</i>	Activation constitutive du BCR et du signal NF-κB	14 %	40 %	Atteinte extraganglionnaire (SNC, testicule, sein) Lymphome lymphoplasmocytaire	Risque élevé ou intermédiaire
	C2	A53	Inactivation bi-allélique de <i>TP53</i> , perte de <i>CDKN2A</i>	Instabilité génomique	7 %	63 %	–	Risque élevé ou intermédiaire
	–	N1	Mutations gain-de-fonction de <i>NOTCH1</i> , <i>IRF2BP2</i>	Activation du signal NF-κB	3 %	27 %	LLC	Indéterminé
Sous-groupes GCB <sup>a</sup>	C3 (GCB 86 %)	EZB, MYC–	Mutations <i>EZH2</i> Variants structurels de <i>BCL2</i> , anomalies de <i>PTEN</i> et anomalies épigénétiques	Reprogrammation épigénétique, anomalies du signal PI3K	13 %	68 %	Lymphome folliculaire	Risque faible
	C3	EZB, MYC+	Id. + réarrangement de <i>MYC</i>	Id. + ↑prolifération, ↓apoptose	–	–	LCB de haut grade avec anomalie de <i>MYC</i> ± <i>BCL2</i> ± <i>BCL6</i> Lymphome de Burkitt	Risque élevé
	C4	ST2	Mutations <i>SGK1</i> , <i>TET2</i> , <i>DUSP2</i> , <i>ACTG1</i> , <i>ACTB</i> , <i>ITPKB</i> , <i>NFK-BIA</i>	Altérations des voies, <i>JAK/STAT</i> , <i>BCR/PI3K</i> et <i>BRAF</i> et de multiples histones	5 %	84 %	LZM, LBPM	Risque faible
COO variable	C1 (ABC 40 %)	BN2	Translocations <i>BCL6</i> , mutations <i>NOTCH2</i> et <i>SPEN</i>	Anomalies de la voie NOTCH, échappement immun	16 %	67 %	LHNPL LGCB riche en cellules T/histiocytaires	Risque faible
	C0	–	Absence d'anomalies pilotes identifiées	–	–	–	–	Risque faible

ABC : cellule B activée ; GCB : cellule B du centre germinatif ; COO : cellule d'origine ; BCR : *B-cell receptor* ; NF-κB : *nuclear factor-kappa B* ; NCI : *National Cancer Institute* ; SNC : système nerveux central ; LLC : leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules ; LZM : lymphome de la zone marginale ; LBPM : lymphome B primitif du médiastin ; LHNPL : lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire ; L(G)CB : lymphome à (grandes) cellules B.

<sup>a</sup> Avec anomalies représentant des cibles thérapeutiques potentielles.

## ■ Facteurs pronostiques

(Annexe A)

### Index pronostique international

Il est fondé sur cinq facteurs de mauvais pronostic : âge supérieur ou égal à 60 ans, élévation des LDH, stade d'Ann Arbor avancé (III/IV), nombre de sites extraganglionnaires supérieur ou égal à 2, indice de performance (selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) altéré. Le nombre de facteurs de risque définit les catégories de risques faible (0/1), intermédiaire-faible (2), intermédiaire-élevé (3) et élevé (4/5). Bien qu'il ait été construit dès les années 1990, le score de l'index pronostique international (IPI) garde toute sa pertinence. Des adaptations ont été proposées, notamment le score IPI stratifié selon l'âge, aaIPI (*age adjusted* IPI). D'autres variantes, telles que le score adapté au rituximab (R-IPI) ; adapté aux sujets âgés (*elderly* [E-IPI]), n'ont pas

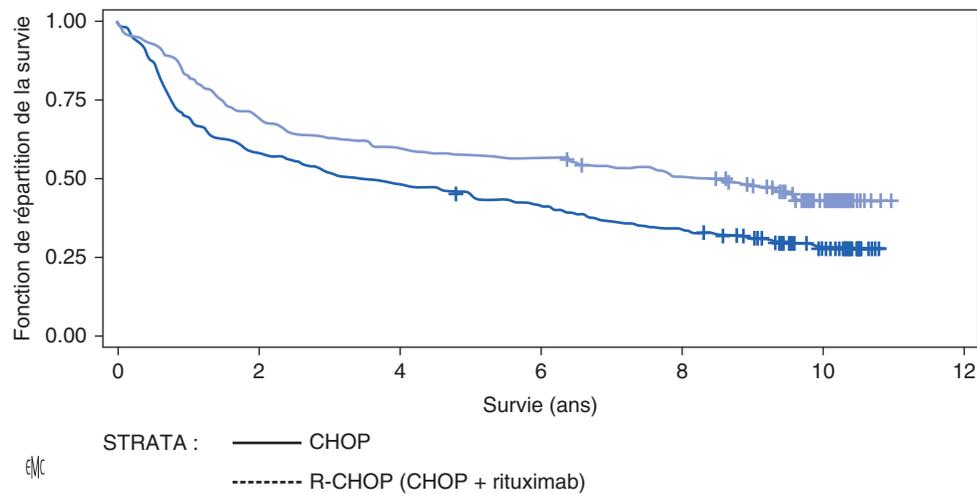
surpassé les performances et la simplicité de mise en œuvre de l'IPI classique [20].

### Volume métabolique tumoral total

Le volume métabolique tumoral total (VMTT), déterminé par TEP-TDM lors de la stadification initiale, est un facteur pronostique majeur et indépendant des facteurs pronostiques classiques [21].

### Pronostic selon la cellule d'origine et le profil génétique

La classification des LDGCB en fonction de la cellule d'origine (GCB, ABC) est utilisée pour guider l'utilisation de certains agents thérapeutiques, sans avoir toutefois confirmé son bénéfice clinique [22].



**Figure 9.** Lymphome diffus à grandes cellules B : le taux de survie à 10 ans est plus élevé avec R-CHOP qu'avec CHOP (d'après [28]).

Le réarrangement du gène *MYC* est un élément pronostique péjoratif majeur, surtout s'il s'accompagne d'un réarrangement de *BCL-2* et/ou de *BCL-6* (double et triple hit) [23, 24]. L'augmentation de l'expression moléculaire de ces gènes a un impact pronostique plus faible.

## ■ Traitement

### Traitement de première ligne dans les stades étendus

L'avènement de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) a transformé le pronostic des LDGCB. Le rituximab a été associé à la chimiothérapie CHOP, longtemps restée le gold standard, puisque aussi efficace et moins toxique que des schémas plus complexes [25]. L'étude pivot, prospective randomisée, menée par le groupe coopérateur franco-belge GELA a démontré que le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) était supérieur au CHOP seul [26]. Ces résultats ont été confirmés à 5 et à 10 ans (Fig. 9) [27, 28]. Le R-CHOP est typiquement administré toutes les 3 semaines (R-CHOP-21), pour un total historiquement de huit cycles, limité par la suite à six cycles suivis de deux doses de rituximab. Chez les patients de pronostic favorable, quatre cycles de R-CHOP suivis de deux doses de rituximab sont suffisants [29].

Selon l'âge et en fonction des facteurs pronostiques, 50 à 70 % des patients vont être guéris. Il est nécessaire d'améliorer encore ces résultats (Annexe B).

### Comment améliorer les résultats du R-CHOP ?

L'impact de la dose-intensité sur la survie a été bien démontré avec le CHOP [30, 31]. En va-t-il de même avec le R-CHOP ? Une revue de la littérature [32] a montré que le maintien d'une dose-intensité supérieure à 80 % est associé à une amélioration de la survie jusqu'à 80 ans, mais pas chez les sujets très âgés, pour lesquels la réduction des doses de R-CHOP ne grève pas le pronostic (cf. infra : « Traitement des sujets très âgés »).

En revanche, l'augmentation de la dose-intensité par réduction à deux semaines de la durée des cycles (R-CHOP-14) au lieu de trois semaines (R-CHOP-21) n'a pas permis d'améliorer les résultats [33]. L'utilisation du schéma d'induction plus intensif ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone) associé au rituximab (R-ACVBP), avec consolidation séquentielle, a conduit à une amélioration de la réponse et de la survie chez les patients de moins de 60 ans, de risque faible ou intermédiaire [34]. Il a, de plus, été montré que ce bénéfice est réservé aux malades jeunes atteints de LDGCB de type non-GC [35]. Aucun autre schéma d'intensification du traitement, que ce soit avec le DA-EPOCH-R (rituximab, prednisone, doxorubicine, étoposide, vincristine, cyclophosphamide et *granulocyte-colony stimulating*

*factor* [G-CSF]) ou avec le MegaCHOEP-R (R-CHOP plus étoposide), n'a montré de supériorité par rapport au R-CHOP [25, 36, 37], y compris le recours à de hautes doses de chimiothérapie suivies d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [38, 39]. Il en va de même de l'adjonction au R-CHOP de nouvelles molécules [40].

### Traitement des sujets très âgés

Si le R-CHOP à dose complète peut être administré jusqu'à 80 ans chez des patients en bon état général, il est trop toxique après cet âge ou chez les sujets de plus de 65 ans qui ont des comorbidités et sont jugés fragiles après une évaluation gériatrique.

Dans cette situation, un traitement par « R-Mini-CHOP » est proposé, comportant une réduction de moitié des doses de cyclophosphamide et de doxorubicine et une limitation à 1 mg de la dose de vincristine. Précédé d'une « préphase » associant corticoïdes et vincristine, le R-Mini-CHOP (ou variante associée à un autre anticorps anti-CD20, tel que l'ofatumumab) permet d'obtenir un taux de guérison de près de 60 % [41, 42]. L'adjonction d'un immunomodulateur (lénalidomide) n'améliore pas les résultats [43].

### Prophylaxie neuroméningée

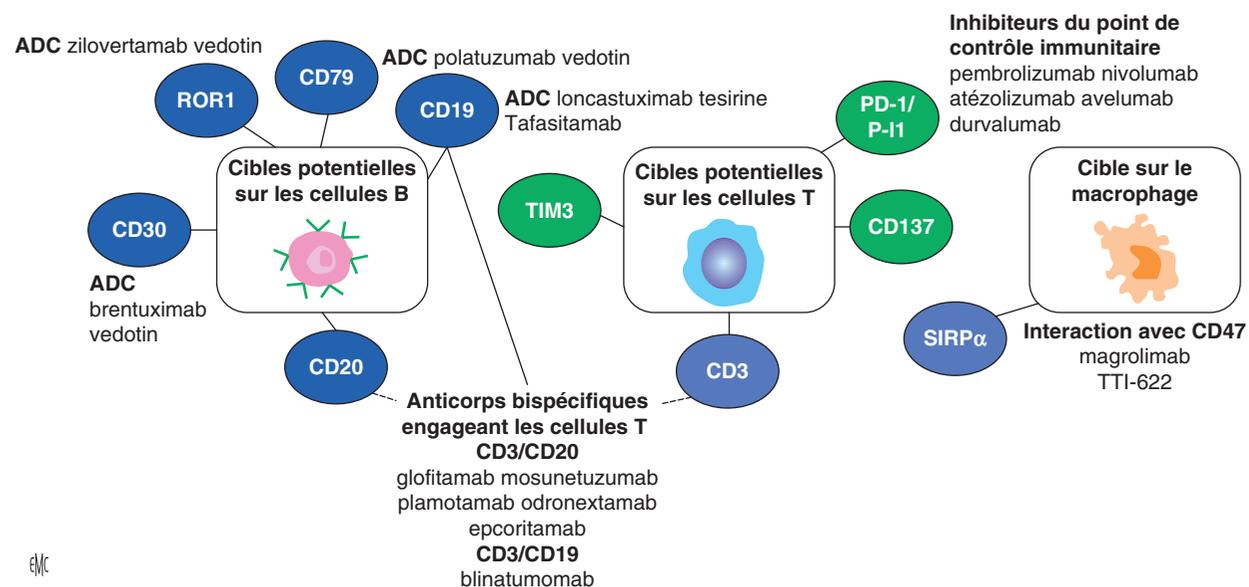
Le problème des indications et des modalités optimales de la prophylaxie neuroméningée dans le LDGCB n'est pas encore complètement résolu. Il est établi que l'incidence des rechutes dans le système nerveux central (SNC), notamment les rechutes isolées, a significativement diminué depuis le rituximab et se situe à moins de 5 %. Plus le traitement d'induction est efficace, plus le risque neuroméningé ultérieur diminue. L'application d'un score pronostique dédié au SNC (SNC-International Prognostic Index [IPI]) permet désormais de réserver la prophylaxie aux sujets à haut risque de ce score et âgés de moins de 80 ans, auxquels il faut ajouter certaines atteintes viscérales (notamment testiculaires) et des facteurs de risque biologiques (profil double, ou triple-hit, COO de type ABC, CD5+, infection par le VIH) (Annexe A). Au-delà de la cytométrie de flux, l'analyse plus fine du liquide cébrospinal (LCS) par les techniques moléculaires pourrait permettre, à l'avenir, d'affiner encore les indications.

La prophylaxie repose, selon les situations et les équipes, sur des injections intrathécales de méthotrexate avec ou sans cytarabine et/ou, de plus en plus souvent, sur l'administration parentérale de méthotrexate à doses intermédiaires [44, 45].

### Traitement des rechutes

Les modalités possibles d'évolution et de survie, après traitement par R-CHOP, sont les suivantes :

- dans la majorité des cas (≈60 %), une réponse complète sans rechute ultérieure est obtenue ;



**Figure 10.** Nouveaux anticorps, nouvelles cibles dans le lymphome B diffus à grandes cellules. ADC : anticorps monoclonal couplé à un agent cytotoxique. Anticorps bispécifiques engageant (« recrutant ») les cellules T (*bispecific T-cell engager* (BiTE)). ROR1 : récepteur orphelin 1 de type récepteur à tyrosine kinase ; SIRP $\alpha$  : protéine régulatrice  $\alpha$  du signal CD47 (*don't eat me*). Des anticorps bispécifiques (BsAb) engageant les cellules NK (BiKE) et des BsAb de format différent sont également en cours de développement sous des formes très diverses : BsAb de double affinité redirigeant les cellules T (*dual affinity retargeting T cells* (DART)), BsAb dépourvus de portion Fc, anticorps trispécifiques, technique dite *knob-into-hole* (KIH) (image de l'ajustement d'une poignée de porte au fouillot), construction de protéines « échafaudées » (armature protéique, *scaffold*) connectés à plusieurs anticorps ou signaux), cociblage des points de contrôle immunitaire, etc.

- en cas de réponse partielle ou de rechute tardive (au-delà de 2 ans), le traitement de rattrapage est une immunochimiothérapie plus intensive, par exemple R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytosine-arabine, dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide). L'étude internationale CORAL [46] a montré une efficacité équivalente de ces deux traitements. Si une réponse thérapeutique complète ou partielle est obtenue, le patient peut bénéficier d'un traitement de consolidation intensif myéloablatif (schéma BEAM [carmustine, étoposide, cytosine-arabine et melphalan]) avec sauvetage par les cellules souches hématopoïétiques autologues prélevées au préalable dans les suites du traitement de rattrapage. Le taux de survie à 4 ans chez ces patients est de 48 %. Un traitement immunologique post-greffe par rituximab [47] ou par interféron [48] est inefficace. En cas de nouvelle rechute, une deuxième autogreffe ou une greffe allogénique ont pu être proposées [49, 50].

La situation n'est pas la même en cas de rechute précoce (moins de 2 ans après le traitement initial) ou de résistance primaire au traitement. Moins de 20 % de ces malades réfractaires seront en vie à 2 ans [51] et ils relèvent de traitements innovants, au même titre que ceux qui ne pourraient supporter la toxicité des chimiothérapies intensives avec autogreffe [52].

Les possibilités théoriques sont représentées schématiquement sur la Figure 10 [53] : nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules B, anticorps monoclonaux conjugués à un médicament, anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, anticorps monoclonaux liés aux protéines du programme de mort cellulaire (PD-1 et PDL-1) ou sur les macrophages et, enfin, cellules T autologues à récepteur antigénique modifié ou cellules *chimeric antigen receptor T* (CAR-T) (voir ci-dessous). Leur description exhaustive n'entre pas dans les limites de la présente revue. Mis à part les cellules CAR-T, certains de ces nouveaux agents thérapeutiques ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement des LDGCB [55]. Parmi les nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD19 [54, 55], le tafasitamab a donné lieu, en association avec le lénalidomide, à un taux de réponse élevé (58 %), avec notamment des réponses complètes (33 %) et durables [56]. Un immunoconjugué, le polatuzumab vedotin, anticorps monoclonal anti-CD79b couplé à une molécule cytotoxique (auristatine), a permis d'obtenir 40 % de réponse

complète dans des stades avancés et fait l'objet d'études en première ligne [57, 58]. D'autres immunoconjugués sont à l'étude [59]. Enfin, le sélinexor, inhibiteur sélectif d'une exportine nucléaire, est un traitement oral dont les premiers résultats sont encourageants [60, 61].

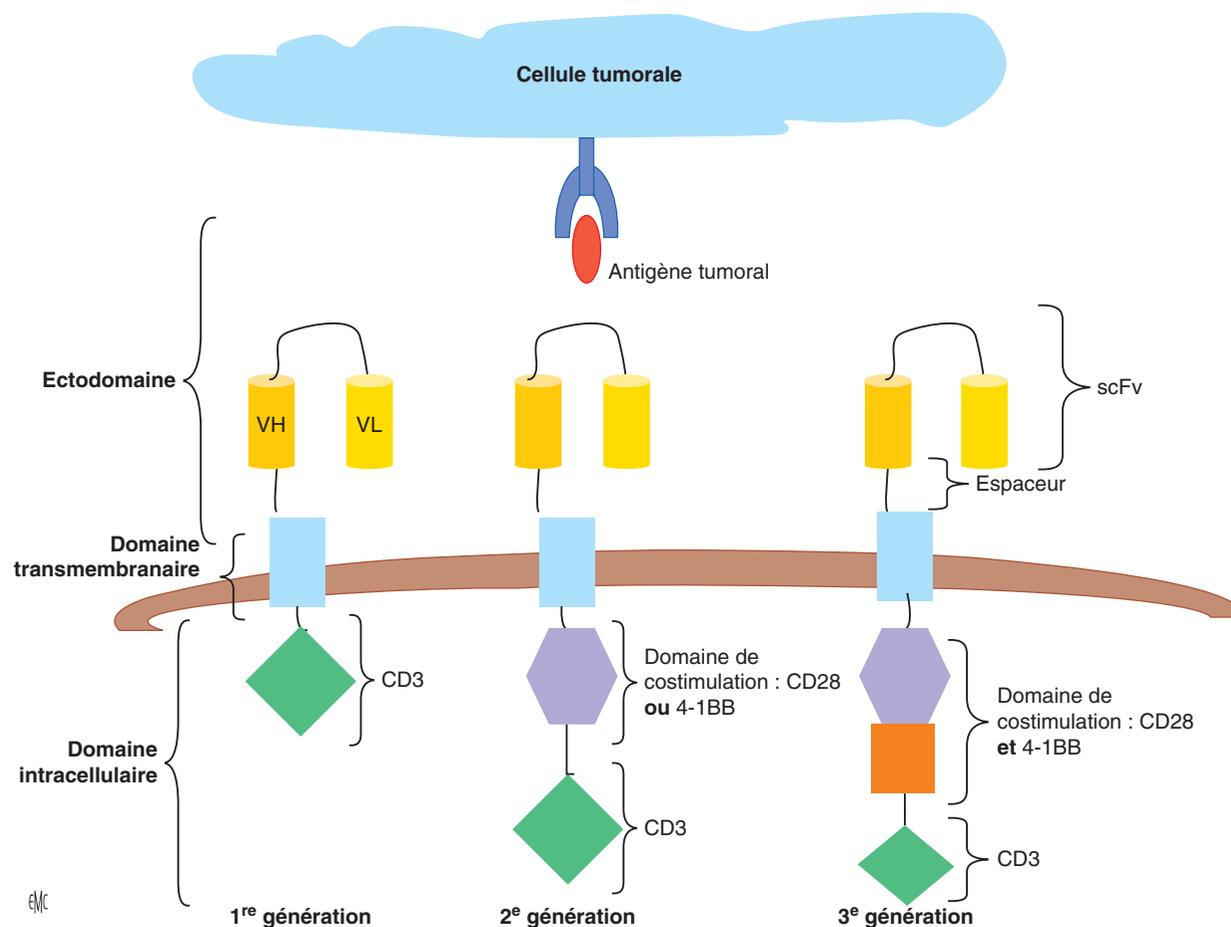
## Cellules T à récepteur antigénique modifié

Les cellules CAR-T sont des cellules lymphocytaires T autologues modifiées génétiquement pour porter un récepteur chimérique à l'antigène reconnaissant un antigène tumoral (cellules CAR-T). Cette immunothérapie innovante a pris place dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes et d'autres pathologies hématologiques. Le produit chimérique comporte trois domaines principaux :

- le domaine extracellulaire, qui est un récepteur chimérique construit à partir d'un anticorps monoclonal reconnaissant l'antigène cible spécifique, et comporte la partie variable de sa chaîne lourde et de sa chaîne légère (assemblées en une chaîne unique). Pour les LDGCB, ce récepteur chimérique de l'antigène reconnaît CD19 ;
- il est rattaché au domaine transmembranaire par un « espaceur ». Le domaine transmembranaire permet l'ancrage et la flexibilité ;
- le domaine intracellulaire comporte la portion intracytoplasmique du récepteur T pour l'antigène (*T cell receptor* [TCR]) et assure l'activation du lymphocyte T via la chaîne zêta du CD3 et les molécules de costimulation CD28 et/ou 4-1BB (Fig. 11) [62].

La procédure clinique est décrite ici dans ses grandes lignes. En premier lieu, une leucaphérèse est réalisée chez le patient. Les lymphocytes T autologues sont recueillis et transmis à un laboratoire hautement spécialisé où ils sont isolés, stimulés et manipulés génétiquement. Le gène du récepteur chimérique de l'antigène CD19 est porté par un vecteur viral et la construction CAR est introduite dans les lymphocytes T qui seront réadministrés au patient après que celui-ci aura subi une chimiothérapie de lymphodéplétion [62].

Les premières études cliniques ont démontré dans des situations de lymphome réfractaire la remarquable efficacité



**Figure 11.** Construction et mécanisme d'action des cellules T modifiées à récepteur antigénique chimérique (d'après [62]).

de ces traitements (notamment le plus ancien d'entre eux, l'axicabtagene ciloleucel ou axi-cel, étude ZUMA-1) [63-65] et la supériorité des cellules CAR-T par rapport à l'intensification suivie d'autogreffe évaluée dans l'étude rétrospective SCHOLAR-1 [51]. Les taux de réponse objective et de réponse complète étaient respectivement de 82 et de 54 % pour les CAR-T contre 26 et 7 % pour l'autogreffe. La médiane de survie est supérieure à 27 mois pour ZUMA-1 contre 6,3 mois pour SCHOLAR-1. Des conclusions similaires ont été énoncées dans d'autres essais [66-68].

Il importe de souligner que le coût et la toxicité de ces traitements sont importants, ils sont donc réservés à des patients sélectionnés, pris en charge par des équipes spécialisées dans des centres habilités. ces voies thérapeutiques innovantes font l'objet d'une intense activité de recherche.

**Tableau A.1.**

Index pronostique international : caractéristiques et facteurs de risque des lymphomes B diffus à grandes cellules.

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

PS : performance status ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH : lactate deshydrogénase.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## “ Points essentiels

- Les LDGCB représentent le type histologique le plus fréquent parmi les LNH.
- Il s'agit d'un groupe hétérogène du point de vue génétique.
- Le traitement de référence, qui permet de guérir environ 60 % des patients, est le R-CHOP.
- Le traitement des rechutes, particulièrement les rechutes précoces, est décevant, mais de nouvelles molécules et les cellules CAR-T ouvrent des voies thérapeutiques prometteuses.

## ■ Annexe A. Scores pronostiques proposés dans les lymphomes B diffus à grandes cellules [69-72]

L'index pronostique international est à retrouver dans les Tableaux A.1, A.2.

L'index pronostique international ajusté/âge (aaIPI) pour les patients de 60 ans ou moins est à retrouver dans les Tableaux A.3, A.4.

**Tableau A.2.**

Index pronostique international : nombre et catégories de risque des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Nombre de facteurs de risque	Catégorie de risque	Proportion de patients (cohorte historique)	Survie à 2 ans avant l'ère du rituximab	Survie à 3 ans à l'ère du rituximab
0-1	Faible	35 %	84 %	91 %
2	Intermédiaire-faible	27 %	66 %	81 %
3	Intermédiaire-élevé	22 %	54 %	65 %
4-5	Élevé	16 %	34 %	59 %

**Tableau A.3.**

Index pronostique international ajusté/âge (aalPI), pour les patients de 60 ans ou moins : caractéristiques et facteurs péjoratifs risque des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Caractéristique	Facteur péjoratif
PS ECOG	2, 3 ou 4
LDH	> N
Stade Ann Arbor	III-IV

PS : *performance status* ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH : lactate deshydrogénase.**Tableau A.4.**

Index pronostique international ajusté/âge (aalPI), pour les patients de 60 ans ou moins : nombre et catégories de risque des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Nombre de facteurs de risque	Catégorie de risque	Proportion de patients (cohorte historique)	Survie		
			à 2 ans	à 3 ans	avant l'ère du rituximab
0	Faible	22 %	90 %	84 %	93 %
1	Intermédiaire-faible	32 %	79 %		
2	Intermédiaire-élevé	32 %	59 %		
3	Élevé	14 %	37 %		

**Tableau B.1.**

Protocole R-CHOP-21 (J1-J22).

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

Prophylaxie neuroméningée : si index pronostique international-système nerveux central (IPI-SNC) &gt; 2.

## ■ Annexe B. Principaux schémas thérapeutiques en usage dans les lymphomes B diffus à grandes cellules

Les protocoles R-CHOP-21 et R-mini-CHOP combinent rituximab avec cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (Tableaux B.1, B.2). La préphase avant mini-CHOP est décrite dans le Tableau B.3. Dans le protocole R-CHOEP, on ajoute l'étoposide (Tableau B.4).

Le protocole R-ACVBP combine rituximab avec doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone (Tableau B.5).

**Tableau B.2.**

Protocole R-mini-CHOP (J1-J22).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cyclophosphamide	400 mg/m <sup>2</sup>	J1
Doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup>	J1
Vincristine	1 mg	J1
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J5 per os

Plus de 80 ans avec fragilité ou moins de 60 ans avec ↓ fraction d'éjection ventriculaire gauche : substituer étoposide, gemcitabine ou doxorubicine liposomale à la doxorubicine.

**Tableau B.3.**Préphase avant R-Mini-CHOP : moins de 80 ans ou *performance status* supérieur ou égal à 2.

Vincristine	1 mg dose totale	J-7
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	J-7 à J0

**Tableau B.4.**

Protocole R-CHOEP (J1-J22).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	J1
Doxorubicine <sup>a</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	J1
Vincristine <sup>b</sup>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	J1
Étoposide	100 puis 200 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3
Prednisone	100 mg/jour	J1 à J5 per os

<sup>a</sup> Ou épirubicine 70 mg/m<sup>2</sup>.<sup>b</sup> Ou vindésine 4 mg/m<sup>2</sup>.**Tableau B.5.**

Protocole R-ACVBP (J1-J15).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Doxorubicine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup>	J1
Vindésine	2 mg/m <sup>2</sup>	J1, J5
Bléomycine	10 mg dose totale	J1, J5
Prednisone per os	60 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J5

**Tableau B.6.**

Méthotrexate à forte dose × 2 : J1-J15.

Méthotrexate	3000 mg/m <sup>2</sup>	J1
--------------	------------------------	----

**Tableau B.7.**

Rituximab-ifosfamide-étoposide × 2 (J1-J15).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Ifosfamide	1500 mg/m <sup>2</sup>	J1
Étoposide	300 mg/m <sup>2</sup>	J1

La première consolidation concerne le méthotrexate à forte dose (Tableau B.6). La deuxième consolidation comprend l'association de rituximab, ifosfamide et étoposide (Tableau B.7).

**Tableau B.8.**

Cytarabine × 2 : J1-J15.

Cytarabine en sous-cutanée	100 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
----------------------------	-----------------------	----------------

Tous les 14 jours.

**Tableau B.9.**

Protocole BEAM.

Carmustine	300 mg/m <sup>2</sup>	J1
Cytarabine	200 à 400 mg/m <sup>2</sup>	J2, J3, J4, J5
Étoposide	200 à 400 mg/m <sup>2</sup>	J2, J3, J4, J5
Melphalan injectable	140 mg/m <sup>2</sup> intraveineuse	J6

**Tableau B.10.**

Protocole RICE (J1-J22).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J0
Ifosfamide	5000 mg/m <sup>2</sup>	J2
Carboplatine	AUC 5	J2
Étoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3

AUC : Aire sous la courbe, formule de Calvert.

**Tableau B.11.**

Protocole ESHAP (J1-J22).

Étoposide	40 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
Cisplatine	25 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
Méthylprednisolone injectable	500 mg dose totale	J1, J2, J3, J4, J5
Cytarabine par voie intraveineuse	2000 mg/m <sup>2</sup>	J5

**Tableau B.12.**

Protocole R-DHAP : J1-J22.

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J0
Dexaméthasone	40 mg intraveineuse ou per os	J1 à J5
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup> perfusion continue <sup>a</sup>	J1
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> /12 h <sup>a</sup>	J2 et J3

<sup>a</sup> Posologie et modalités d'administration pouvant différer selon les centres et le contexte.**Tableau B.13.**

Protocole R-DHAX (J1-J22).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Dexaméthasone	40 mg intraveineuse ou per os	J1 à J4
Oxaliplatine	130 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	J
Cytarabine	1000 mg/m <sup>2</sup> /12 heures <sup>a</sup>	J2 et J3

<sup>a</sup> Posologie et modalités d'administration pouvant différer selon les centres et le contexte.

La troisième consolidation est facultative et concerne la cytarabine en sous-cutanée (Tableau B.8).

Le protocole BEAM (Tableau B.9) combine carmustine, cytarabine, étoposide et melphalan injectable. Le protocole RICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide) est l'association de plusieurs molécules (Tableau B.10). Le protocole ESHAP combine étoposide, cisplatine, méthylprednisolone injectable et cytarabine par voie intraveineuse (Tableau B.11).

Le protocole R-DHAP comprend l'administration de quatre molécules : rituximab, dexaméthasone, cisplatine et cytarabine (Tableau B.12). On retrouve ces mêmes molécules dans le protocole R-DHAX à l'exception du cisplatine, qui est remplacé par l'oxaliplatine (Tableau B.13).

Les protocoles R-EPOCH et R-DA-EPOCH (1<sup>er</sup> cycle) combinent six molécules : rituximab avec prednisone, doxorubicine, étoposide, vincristine et cyclophosphamide (Tableaux B.14, B.15), dans le R-DA-EPOCH, on ajoute le *granulocyte-colony stimulating factor*

**Tableau B.14.**

Protocole R-EPOCH (J1-J22).

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
Prednisone per os	60 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J6
Doxorubicine	10 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
Étoposide	50 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
Vincristine	0,4 mg/m <sup>2</sup>	J1, J2, J3, J4
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	J6

**Tableau B.15.**Protocole R-DA-EPOCH : 1<sup>er</sup> cycle.

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	J1	Rituximab
Étoposide	50 mg/m <sup>2</sup>	Perfusion continue	J1, J2, J3, J4
Doxorubicine	10 mg/m <sup>2</sup> /jour	Perfusion continue	J1, J2, J3, J4
Vincristine	0,4 mg/m <sup>2</sup> /jour	Perfusion continue	J1, J2, J3, J4
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	Intraveineuse	J5
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> × 2/jour	Per os	J1, J2, J3, J4, J5
G-CSF	5 µg/kg/jour	Sous-cutanée	De J6 jusqu'à récupération PNN > 5 × 10 <sup>9</sup> /l

G-CSF : *granulocyte-colony stimulating factor* ; PNN : polynucléaires neutrophiles.**Tableau B.16.**

À J2, ajustement des doses d'étoposide, de doxorubicine et de cyclophosphamide lors du cycle suivant et de cycle en cycle.

Si nadir des PNN ≥ 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	Augmentation de 20 %
Si nadir des PNN < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l à 1 ou 2 reprises	Pas de modification
Si nadir des PNN < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l à 3 reprises	Diminution de 20 %
Ou si nadir des plaquettes < 25 × 10 <sup>9</sup> /l	

PNN : polynucléaires neutrophiles.

**Tableau B.17.**

Six cycles au total de polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustine (J1-J22).

Polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg en intraveineuse	Jour 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> en intraveineuse	Jour 1 plus
Bendamustine	90 mg/m <sup>2</sup>	Jours 1 et 2

(G-CSF). L'ajustement des doses d'étoposide, de doxorubicine et de cyclophosphamide à J2 est détaillé dans le Tableau B.16.

Six cycles au total des molécules polatuzumab vedotin, rituximab et bendamustine sont détaillés dans le Tableau B.17.

## ■ Références

- [1] Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021;9:5.
- [2] Belgian Cancer Registry. Les chiffres du cancer. [http://kankerregister.org/Les\\_chiffres\\_du\\_cancer](http://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer).
- [3] Cancer Research UK. Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>.
- [4] Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:531-44.
- [5] Muto R, Miyoshi H, Sato K, Furuta T, Muta H, Kawamoto K, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: analysis of 9426 cases according to the World Health Organization Classification. *Cancer Med* 2018;7:5843-58.
- [6] Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011;58:4-14.

- [7] Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens – Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009;**10**:1143–4.
- [8] WHO. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4<sup>th</sup> ed. Lyon France: IARC Press; 2017.
- [9] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;**127**:2375–90.
- [10] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;**403**:503–11.
- [11] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;**103**:275–82.
- [12] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;**346**:1937–47.
- [13] Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol* 2015;**33**:2848–56.
- [14] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018;**24**:679–90 [Erratum in: *Nat Med* 2018;**24**:1292. Erratum in: *Nat Med* 2018;**24**:1290–1].
- [15] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;**378**:1396–407.
- [16] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;**37**, 551–68.e14.
- [17] Rossi D, Kurtz DM, Roschewski M, Cavalli F, Zucca E, Wilson WH. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA. *Hematol Oncol* 2020;**38**:34–7.
- [18] Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;**16**:634–52.
- [19] Cheson BD, Meignan M. Current role of functional imaging in the management of lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2021;**23**:144.
- [20] Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;**135**:2041–8.
- [21] Vercellino L, Cottreau AS, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood* 2020;**135**:1397–405.
- [22] Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2017;**35**:2515–26.
- [23] Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3360–5.
- [24] Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double protein expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol* 2015;**16**:e555–67.
- [25] Lue JK, O'Connor OA. A perspective on improving the R-CHOP regimen: from Mega-CHOP to ROBUST R-CHOP, the PHOENIX is yet to rise. *Lancet Haematol* 2020;**7**:e838–50.
- [26] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;**346**:235–42.
- [27] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;**23**:3117–4126.
- [28] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients. A study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;**116**:2040–5.
- [29] Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;**394**:2271–81.
- [30] Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008;**87**:277–83.
- [31] Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübke C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;**104**:634–41.
- [32] Bataillard EJ, Cheah CY, Maurer MJ, Khurana A, Eyre TA, El-Galaly TC. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Blood Adv* 2021;**5**:2426–37.
- [33] Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;**14**:525–33.
- [34] Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open label randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;**378**:1853–87.
- [35] Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma Study Association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014;**32**:3996–4003.
- [36] Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, His ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared to R-CHOP as front-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1790–9.
- [37] Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M, Altmann B, Glass B, Haenel M, et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;**8**:e267–77.
- [38] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;**18**:1076–88.
- [39] Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan-Dabaja MA, Savani BN, Kumar A. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2019;**125**:4417–25.
- [40] Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1285–95.
- [41] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma, a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;**12**:460–8.
- [42] Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol* 2017;**4**:e46–55.

- [43] Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuillières, Fabiani B, et al. Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients aged 80 years or older. *J Clin Oncol* 2021;**39**:1203–13.
- [44] Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood* 2017;**130**:867–74.
- [45] Santambrogio E, Nicolosi M, Vassallo F, Castellino A, Novo M, Chiappella A, et al. Aggressive non-Hodgkin lymphomas: risk factors and treatment of central nervous system recurrence. *Expert Rev Hematol* 2019;**12**:787–96.
- [46] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017;**52**:216–21.
- [47] Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the cooperative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;**36**:4462–9.
- [48] Bosly A, Grigg A, Holte H, Gisselbrecht C, Radford J, Rossi A, et al. A randomized study of interferon alpha2b versus no treatment as consolidation after high dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsed lymphoma. *Oncologist* 2013;**18**:2013–23.
- [49] Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018;**182**:633–43.
- [50] Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016;**174**:235–48.
- [51] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;**130**:1800–8.
- [52] Goldfinger M, Cooper DL. Refractory DLBCL: challenges and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;**22**:140–8.
- [53] Cheson BD, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-Cell lymphoma: new targets and novel therapies. *Blood Cancer J* 2021;**11**:68.
- [54] Zinzani PL, Minotti G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;**148**:177–90.
- [55] Davis JA, Shockley A, Glode AE. Newly approved anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract* 2022;**28**:686–90.
- [56] Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;**21**:978–88.
- [57] Camus V, Tilly H. Polatuzumab vedotin, an anti-CD79b antibody-drug conjugate for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol* 2021;**17**:127–35.
- [58] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;**386**:351–63.
- [59] Caimi PF, Ardeshna KM, Reid E, Ai W, Lunning M, Zain J, et al. The anti-CD19 antibody drug immunoconjugate loncastuximab achieves responses in DLBCL relapsing after anti-CD19 CAR-T cell therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;**22**:e335–9.
- [60] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;**7**:e511–22.
- [61] Zijlstra JM, Follows G, Casasnovas RO, Vermaat JSP, Kalakonda N, Choquet S, et al. The association between patient characteristics and the efficacy and safety of selinexor in diffuse large B-cell lymphoma in the SADAL study. *Cancers (Basel)* 2022;**14**:791.
- [62] Crochet G, Collinge E, Vellemans H, Bosly A, André M. CAR-T cells: new developments and implications in lymphoma. *Belgian J Hematol* 2021;**12**:77–84.
- [63] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;**377**:2531–44.
- [64] King AC, Orozco JS. Axicabtagene ciloleucel: the first FDA-approved Car T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Adv Pract Oncol* 2019;**10**:878–82.
- [65] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2021;**5**:4149–55.
- [66] Ghione P, Palomba ML, Patel A, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2022;**140**:851–60.
- [67] Salles G, Spin P, Liu FF, Garcia J, Kim Y, Hasskarl J. Indirect treatment comparison of iso-cel vs. salvage chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1. *Adv Ther* 2021;**38**:3266–80.
- [68] Sengsayadeth S, Savani BN, Oluwole O, Dholaria B. Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. *EJHaem* 2021;**3**(Suppl. 1):6–10.
- [69] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;**329**:987–94.
- [70] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;**28**:2373–80.
- [71] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;**23**:5027–33.
- [72] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;**12**:1013–22.

## Pour en savoir plus

- Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: a review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;**96**:617–29.
- Atallah-Yunes SA, Robertson MJ, Davé UP, Ghione P, Perna F. Novel immune-based treatments for diffuse large B-cell lymphoma: the post-CAR T cell era. *Front Immunol* 2022;**13**:901365.
- Hillis C, Vicente C, Ball G. The cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus best supportive care in the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of systemic therapy in Canada. *Pharmacoeconomics* 2022;**40**:917–28.
- Globerson Levin A, Rivière I, Eshhar Z, Sadelain M. CAR T cells: building on the CD19 paradigm. *Eur J Immunol* 2021;**51**:2151–63.
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the Community Oncologist. *Oncologist* 2016;**21**:608–17.
- Wagner DL, Koehl U, Chmielewski M, Scheid C, Stripecte R. Review: sustainable clinical development of CAR-T Cells – switching from viral transduction towards CRISPR-CAS gene editing. *Front Immunol* 2022;**13**:865424.
- Associations de patients ou œuvrant au service des patients et de leurs proches**
- France Lymphome Espoir : [www.francelymphomeespoir.fr](http://www.francelymphomeespoir.fr) (rebaptisée, après fusion avec l'association SILLC, dédiée à la leucémie lymphoïde chronique et à la maladie de Waldenström : ensemble leucémies lymphomes espoir [ELLyE]).
- ORELy : Outil de recherche d'études sur les lymphomes. Apporte des informations sur les études cliniques en cours ou à venir et les modalités de participation. [www.orely.org](http://www.orely.org).
- Lymphoma site : plateforme donnant accès à des vidéos d'information. <https://www.lymphosite.fr/>. Collaboration entre France Lymphomes Espoir et le LySA.
- Lymphoma coalition : fédère à l'échelle du monde les associations de patients. <https://lymphomacoalition.org>.
- Groupe coopératif de recherche**
- Le principal groupe français (plus Belgique et Portugal) est le Lymphoma Study Association (LySA). <https://experts-recherche-lymphome.org/lysa/>. Réseau indépendant de recherche clinique menant des études qui vont de la première administration de nouveaux traitements chez l'homme jusqu'à l'établissement de stratégies thérapeutiques de référence. De nombreuses collaborations à l'échelle européenne ou internationale sont établies avec d'autres groupes.

---

A. Bosly (andre.bosly@gmail.com).

Service d'hématologie, Université catholique de Louvain, CHU-UCL Namur, site Godinne, avenue Dr Therasse, 15530 Yvoir, Belgique.

C. Fervaille.

Service d'anatomie pathologique, Université catholique de Louvain, CHU-UCL Namur, site Godinne, avenue Dr Therasse, 15530 Yvoir, Belgique.

H. Antoine-Poirel.

Registre belge du cancer, Fondation contre le cancer, chaussée de Louvain 479, 1030 Schaerbeek, Belgique.

L. Michaux.

Katholieke Universiteit Leuven, Departement Menselijke Erfelijkheid Herestraat 49607, 3000 Leuven, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bosly A, Fervaille C, Antoine-Poirel H, Michaux L. Lymphomes diffus à grandes cellules B. EMC - Hématologie 2023;34(1):1-15 [Article 13-016-A-60].