

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 138

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Hématologie

par

Antoine BONNET

Né le 18/05/1987 à Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2017

**LYMPHOMES À GRANDES CELLULES B INTRAVASCULAIRES :
EXPERIENCE FRANÇAISE DEPUIS 2000**

Président : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL
Membres du Jury : Madame le Professeur Céline BOSSARD
Monsieur le Docteur Thomas GASTINNE
Monsieur le Docteur Hervé MAISONNEUVE

Je tiens avant tout à remercier les membres du Jury.

A Monsieur le Professeur Steven Le Guill

Pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce travail de thèse

Pour votre encadrement et vos précieux conseils tout au long de ce travail.

Pour votre soutien depuis le début de ma formation en hématologie

A Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Pour votre accueil dans ce service d'hématologie où j'ai tant appris

Pour votre présence et votre accompagnement durant mon cursus.

A Madame le Professeur Céline Bossard

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour votre gentillesse et votre disponibilité, dans ce travail comme au quotidien

A Monsieur le Docteur Thomas Gastinne

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour m'avoir accompagné et formé, toujours avec patience et bienveillance, dans ce merveilleux exercice médical au lit des patients, depuis mon premier jusqu'à mon dernier jour d'internat

A Monsieur le Docteur Hervé Maisonneuve

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour cet accueil dans votre service où votre dynamisme, votre sens de la pédagogie et votre humanité ont marqué à jamais ma pratique médicale

Un grand merci au **Dr Christophe Leux** pour votre contribution statistique majeure à ce travail, à **Othman Laghmari** pour ton travail conséquent, tant sur le plan histologique qu'iconographique, et à tous les investigateurs des centres LYSA qui ont permis le recueil de ces données.

Je souhaite également remercier l'ensemble des autres personnes ayant participé à ma formation professionnelle.

A l'ensemble des médecins du service d'Hématologie du CHU de Nantes

Pour leur formation quotidienne, leur soutien, leur gentillesse et leur bonne humeur, tout au long de ces années

A l'ensemble de l'équipe d'Onco-Hématologie du CHD de la Roche-sur -Yon

Pour cette ambiance de travail si agréable, leur disponibilité, leur confiance et leur écoute durant ce semestre si vite passé

A l'ensemble des équipes soignantes des différents services fréquentés durant cet internat (l'oncologie pédiatrique, le laboratoire d'hématologie, la réanimation médicale et évidemment tous les secteurs d'hématologie !!), où venir travailler a toujours été un plaisir, en grande part grâce à vous

A l'ensemble de l'équipe 10 de l'INSERM pour votre accueil et votre formation durant cette parenthèse laborantine très riche scientifiquement et humainement

Je remercie ensuite évidemment l'ensemble de ces personnes qui m'ont accompagné et tant apporté pour en arriver là. Et pour tout ce qui viendra...

A mes parents

Pour tout votre amour, votre bienveillance constante et sécurisante, ces milliers de moments heureux passés et à venir en votre compagnie

A Alice et Léo

Mes plus vieux compagnons...

Pour toutes ces années de bonheur, ce plaisir de vous retrouver et cette envie de partager tellement avec vous !

Aux familles Jumeaux et Bonnet

Pour cette incroyable richesse de vous avoir autour de moi depuis toujours

A la famille Bordier-Coesnon

Pour votre accueil si chaleureux, en particulier Marie-Pascale pour ta douceur et ta profonde gentillesse, et ma petite Mii pour ta pétillante présence au plus près de nous

A Mathilde

Pour toutes ces attentions témoignées depuis toutes ces années

A mon cœur « tourangeau »

(Mais oui Jérôme, tu en fais partie !)

Plus de la moitié de ma vie avec vous, vous y croyez !!

Tellement hâte de vous retrouver à chaque fois, vous êtes ce noyau si précieux...

A mes co-externes, de la BU jusqu'au WEI

« Ce qui s'est passé pendant l'externat reste à l'externat ! »

Merci pour tous ces souvenirs incroyables, qui réveillent chez moi ce petit sourire nostalgique

A nous de jouer pour de nouvelles aventures

Aux copains « nantais »

Greg & NomNom, merci pour cette belle rencontre, ces moments (intenses !) passés et à venir

Aux copains « yonnais »

Toujours un plaisir de vous voir, même trop peu, même trop court...

Un seul mot d'ordre : restons groupés !

A mes incroyables co-internes (d'or, d'argent et de bronze)

En particulier merci Boubou pour toutes ces heures (parfois tardives !) à tes côtés

A tous ces rencontres que je n'ai pas cités, mais qui ont compté au cours de ce parcours si riche...

A Sophie, pour tout ce que tu m'as apporté pendant toutes ces années, pour ton soutien indéfectible dans les épreuves, pour ce bonheur que tu me procures chaque jour, et pour tout ce qui fait de toi cette personne indispensable à mon existence.

Enfin, pour m'avoir offert le plus beau des titres, celui de « Papa », et le plus beau des cadeaux, cette incroyable petite Manon, qui m'émerveille chaque jour un peu plus...

Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES	8
1. INTRODUCTION.....	1
2. LES LYMPHOMES A GRANDES CELLULES B INTRAVASCULAIRES	2
2.1. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic	2
2.2. Enjeu du bilan diagnostique	4
2.3. Caractéristiques histologiques, phénotypiques et cytogénétiques.....	6
2.4. Stratégies thérapeutiques dans les LGCB-IV	9
2.4.1. Protocoles de chimiothérapie avec anthracyclines.....	9
2.4.2. Apport de l'immunothérapie anti-CD20	10
2.4.3. Prise en charge des atteintes cérébrales.....	11
2.4.4. Données sur l'intensification thérapeutique.....	12
3. METHODE	14
4. RESULTATS	16
4.1. Caractéristiques des patients.....	16
4.2. Présentation clinique.....	17
4.3. Paramètres biologiques.....	19
4.4. Bilan morphologique et métabolique	19
4.5. Caractéristiques histologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques.....	21
4.6. Prise en charge thérapeutique en première ligne	23
4.7. Données de tolérance, d'efficacité, de suivi et analyse de survie.....	24
4.8. Présentation et prise en charge à la rechute	26
4.9. Facteurs pronostiques	27
5. DISCUSSION	33
5.1. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic	34
5.1.1. Impact du terrain sous-jacent	34

5.1.2.	Variantes géographiques	36
5.1.3.	Forme « cutanée exclusive »	37
5.1.4.	Syndrome tumoral ganglionnaire	37
5.1.5.	Atteinte du système endocrinien	38
5.2.	Bilan d'évaluation au diagnostic	38
5.3.	Données histopathologiques	39
5.3.1.	Origine cellulaire	40
5.3.2.	Expression du CD5.....	40
5.3.3.	Expression de BCL2.....	41
5.4.	Prise en charge thérapeutique des LGCB-IV	42
5.4.1.	Efficacité et tolérance du traitement de première ligne.....	42
5.4.2.	Pronostic des patients atteints de LGCB-IV	43
5.4.3.	Spécificités des atteintes cérébrales	44
5.4.4.	Place de l'intensification thérapeutique	45
6.	CONCLUSION	47
7.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
8.	ANNEXES	55

LISTE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

18FDG : 18 fluorodésoxyglucose	LCP : Lymphome cérébral primitif
ACVBP : Adriamycine - Cyclophosphamide - Vindésine - Bléomycine - Prednisone	LCR : Liquide céphalo-rachidien
AEG : Altération de l'état général	LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B
ALAT : Alanine amino-transférase	LDH : Lactate déshydrogénases
BCL2 : B-cell lymphoma 2	LGCB-IV : Lymphome à grandes cellules B intravasculaires
BCNU : Bis-ChloroethyNitrosoUrea	LMP : Latent Membrane Protein
BEAM : BCNU (Carmustine) - Etoposide - Cytarabine - Melphalan	MACOP-B : Méthotrexate - Adriamycine - Cyclophosphamide - Vincristine - Prednisone - Bléomycine
BH3 : BCL2-Homology 3	MALT : Mucosa-associated Lymphoid Tissue
CD : Cluster de Différentiation	MTX : Méthotrexate
CHOP : Cyclophosphamide - Doxorubicine - Vincristine - Prednisone	MUM1 : Multiple Myeloma oncogen 1
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	NA : Non atteint
CMV : Cytomégalovirus	NCD : National Cancer Database
COP : Cyclophosphamide - Vincristine - Prednisone	ND : Non disponible
COPADM : Cyclophosphamide - Vincristine - Prednisone - Adriamycine - Méthotrexate	NK : Natural Killer
CSH : Cellules souches hématopoïétiques	NOS : « Not otherwise specified » ou sans autres spécificités
CTAP : Cervico-thoraco-abdomino-pelvien	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events	PS : Performance status de l'ECOG
CYVE : Cytarabine - Etoposide	R : Rituximab
DHAC/DHAP/DHAOX : Dexaméthasone - Cytarabine - Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine	RC : Réponse complète
EBER : EBV-encoded RNA	RP : Réponse partielle
EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation	RT-MLPA : Reverse Transcriptase - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Assay
EBV : Epstein-Barr virus	SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group	SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results
ESHAP / ASHAP : Etoposide / Adriamycine - Methylprednisolone - Cytarabine - Cisplatine	SG : Survie globale
EZH2 : Enhancer of zeste homology 2	SNC : Système nerveux central
GC : "Germinal-Center" ou Centro-germinatif	SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
GEMOX : Gemcitabine - Oxaliplatine	SSP : Survie sans progression
HR : Hazard ratio	TEP : Tomographie par émission de positron
ICAM1 : Intercellular Adhesion Molecule 1	VHB : Virus de l'Hépatite B
ICE : Ifosfamide - Carboplatine - Etoposide	VID : Vincristine - Ifosfamide - Dexaméthasone
IELSG : International Extranodal Lymphoma Study Group	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
Ig : Immunoglobuline	Vs : Versus
IPI : International Prognostic Index	Z : Zévalin® (ibrutinomab tiuxétan)
IRF4 : Interferon Regulatory Factor 4	
IRM : Imagerie par résonance magnétique	
Ki67 : Kiel 67 antigen	

1. INTRODUCTION

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent 30 à 58% des lymphomes non-hodgkiniens selon les séries, et sont ainsi les plus fréquents des lymphomes agressifs.(1) Leur pronostic s'est significativement amélioré ces dernières années, notamment en Europe, avec une amélioration de la survie relative à 5 ans de 42% à plus de 55% entre 1997 et 2008.(2)

Les études histologiques, biologiques et cliniques ont cependant révélé une grande hétérogénéité au sein de ces lymphomes B de haut grade, conduisant à une classification des LDGCB par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) regroupant diverses variantes morphologiques, phénotypiques et moléculaires, associés à des entités nosologiques distinctes.(Annexe 1)(3)

Parmi celles-ci, le lymphome à grandes cellules B intravasculaires (LGCB-IV) est décrit comme un sous-type rare de lymphome extranodal, caractérisé par une croissance sélective des cellules lymphomateuses dans la lumière des vaisseaux, en particulier capillaires, avec respect des grandes artères et veines.(4) Ces lymphomes sont classiquement décrits comme ayant une présentation agressive, une mauvaise réponse à la chimiothérapie et un pronostic sombre.(4,5) La principale étude du début des années 2000 rapportait une réponse au traitement chez moins de deux tiers des patients, avec seulement un patient sur trois en vie à 3 ans du diagnostic.(6)

La faible incidence des lymphomes B intravasculaires (inférieure à un cas par million de personnes) explique une littérature assez pauvre sur le sujet, majoritairement représentée par des cas-cliniques isolés ou des petites séries de cas.(7,8) Cette constatation a conduit à la tenue d'une conférence de consensus internationale en 2007, sous l'égide de l'« International Extranodal Lymphoma Study Group » (Groupe International d'Etude des Lymphomes Extranodaux ; IELSG) dans le but d'en préciser les critères diagnostiques, les présentations cliniques et de définir les problématiques prioritaires à résoudre dans cette pathologie.(5)

Le travail suivant issu des centres du groupe LYSA (*Lymphoma Study Association*) rapporte les caractéristiques et devenir d'une population de patients français à l'ère de l'immunochimiothérapie.

2. LES LYMPHOMES A GRANDES CELLULES B INTRAVASCULAIRES

Le lymphome à grandes cellules B intravasculaires (LGCB-IV) est une entité dont les contours n'ont cessé de se préciser depuis plusieurs décennies. La première description remonte à 1959 par Pflieger and Tappeiner, sur une biopsie cutanée.(9) Elle sera suivie des cas clinico-pathologiques, uniques ou sur de petites séries, sous l'appellation d'« angioendothéliomatose maligne ».(10) Ce n'est qu'au cours des années 1980 que cette entité est reconnue comme une prolifération lymphomateuse (Sheibani *et al.*, New England Journal of Medicine 1986), dénommée « lymphome à grandes cellules angiotropique » ou encore « lymphome à grandes cellules B intravasculaires ».(11,12)

Dans les années 2000, deux études ont été publiées sur des effectifs plus importants : une série japonaise de 96 patients et une série européenne de 38 cas.(13,14) Les caractéristiques cliniques décrites dans chacune de ces études présentent bien des similarités, mais également des spécificités rapportées en fonction de l'origine géographique des patients.(15) La classification OMS des hémopathies malignes s'appuie principalement sur ces 2 études dans sa description de l'entité de LGCB-IV.(4)

2.1. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic

Le terrain de survenue des LGCB-IV n'est pas décrit comme spécifique et il n'existe pas de facteurs favorisants identifiés.(4) Le ratio homme/femme dans les principales séries est relativement équilibré, avec une possible discrète prédominance masculine, et ils concernent principalement le sujet adulte, avec un âge médian entre 67 et 70 ans.(6,13,14,16) Celui-ci pourrait être discrètement plus élevé que pour les LDGCB « NOS », comme le souligne une étude de registre nord-américaine récemment publiée par Rajyaguru *et al.* Les patients de plus de 65 ans représentaient respectivement 64% des 344 cas de LGCB-IV contre 57% des 133993 cas de LDGCB « NOS » ($p = 0.007$). (8).

A plusieurs reprises des cas de LGCB-IV ont été rapportés associé à d'autres types de lymphomes B non-hodgkinien, de bas grade (folliculaire, de la zone marginale de type MALT) ou des LDGCB « NOS » antérieurs ou concomitants.(14,17–19) Du fait de la rareté des LGCB-IV, ceci soulève des questions tant sur le plan physiopathologique que nosologiques.(5)

Le LGCB-IV est le plus souvent disséminé dans différents sites extranodaux, dont la moelle osseuse, et peut potentiellement envahir tous les organes. A l'inverse, les ganglions sont classiquement épargnés et des cellules tumorales circulantes ne sont que rarement retrouvées dans le sang périphérique.(20)

La classification de l'OMS en 2008, s'appuyant sur une étude comparative de Ferreri *et al.* de 2007, considère pour les LGCB-IV que « deux présentations cliniques principales sont reconnues : une forme « occidentale » caractérisée par des symptômes liés à l'envahissement d'organe, principalement neurologique ou cutané, et une variante « asiatique » chez des patients présentant une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et une hémophagocytose, allant parfois jusqu'à la défaillance viscérale. Ces présentations sont prédominantes respectivement en Europe et en Extrême-Orient, mais non exclusives ». (4,13,15,21–23)

L'atteinte neurologique, classiquement décrite dans la forme occidentale, est protéiforme (syndrome démentiel, paralysies, comitialité, ...)(24) et peut régulièrement se révéler sur l'IRM par des lésions cérébrales multifocales compatibles avec des ischémies ou infarctus artériolaires.(25) Les signes généraux sont fréquents (55 à 76% des patients) et retrouvés dans les différentes présentations.

Il existe également une forme particulière, dite variante « cutanée exclusive», que les caractéristiques cliniques et le profil pronostique semblent individualiser. Celle-ci est principalement décrite dans les pays occidentaux (24% des patients, contre 3% en Asie), de manière quasi-exclusive chez des femmes, plus jeunes que les autres patients atteints de LGCB-IV. Elles sont par ailleurs en bon état général, avec des signes généraux moins fréquemment présents (30% des cas), sans cytopénies associées. D'un point de vue pronostique, ces patientes avec une variante « cutanée exclusive » ont une meilleure survie que les autres, indépendamment de l'« International Prognostic Index » (IPI) (Annexe 2) ou des autres facteurs étudiés.(14)

Enfin, l'atteinte du système endocrinien semble être une autre des particularités des LGCB-IV. Bien que celle-ci ne soit pas décrite dans les publications de références comme celle de l'OMS en 2008 ou de la conférence de consensus de l'IELSG de 2007, ce tropisme pour le système endocrine, conduisant parfois à des tableaux d'insuffisance surrénale ou d'hypopituitarisme, a déjà été suggéré par des publications de cas cliniques isolés ou de petites séries.(4,5,26–33) La série monocentrique japonaise de Matsue *et al.* publiée en 2007 sur 13 patients retrouvait 6 atteintes surrénaliennes et 3 atteintes hypophysaires sur les 3 seules autopsies réalisées.(34) Un

envahissement endocrinien était d'ailleurs rapporté chez 16% des patients dans l'étude européenne de Ferreri *et al.* en 2004 et 24% dans l'étude nord-américaine récente de Brunet *et al.*(14,16) Par comparaison, concernant les LDGCB « NOS », une étude sur 1221 patients (lymphomes cérébraux primitifs et intravasculaires exclus) publiée par Takahashi en 2011 décrivait un envahissement du système endocrine dans 5 à 10% des cas, avec principalement des atteintes thyroïdiennes, pancréatiques et surrénaliennes dans respectivement 3,6%, 2,1% et 1,6% des cas.(35)

Figure 1. Atteinte cutanée de LGCB-IV



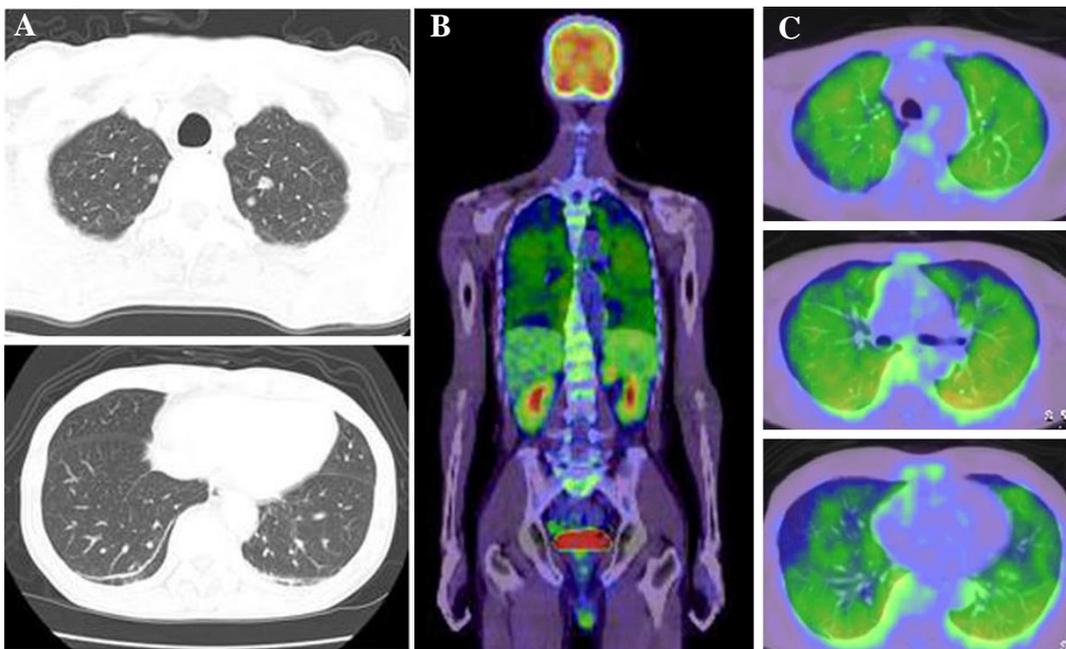
D'après Orwat et Batalis.(36)

2.2. Enjeu du bilan diagnostique

Du fait de l'absence fréquente de masses tumorales détectables, le bilan d'extension réalisé par les examens conventionnels est souvent associé à un nombre important de faux négatifs.(4) Ainsi, l'absence de syndrome tumoral rend la démarche diagnostique plus longue et parfois difficile, certaines revues de la littérature de la fin du XXème siècle faisant état d'environ 50% de diagnostics post-mortem.(34) En 2017, une étude nord-américaine des registres « Surveillance, Epidemiology, and End Results » (SEER) et « National Cancer Database » (NCD) décrit une augmentation nette de l'incidence des LGCB-IV depuis 2000, bien plus importante que celle des LDGCB « NOS ».(8) Cela peut s'expliquer par une meilleure connaissance de cette entité conduisant à une amélioration diagnostique. La rentabilité du bilan diagnostique a en effet été améliorée par le développement de certaines procédures, comme les biopsies cutanées « à l'aveugle » ou les biopsies ostéo-médullaires itératives, ou de scores diagnostiques multiparamétriques clinico-biologiques.(37)

Parmi les examens complémentaires proposés, la tomographie par émissions de positrons au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-18FDG) est régulièrement citée comme un outil potentiellement intéressant.(38–40) C'est notamment au niveau pulmonaire que la TEP-18FDG a démontré à plusieurs reprises un apport sur le plan diagnostique. En dépit d'un scanner normal ou révélant des anomalies aspécifiques (verre dépoli, nodule hyperdense, discret épanchement pleural, ...) (Figure 2A), la TEP-18FDG peut mettre en évidence un hypermétabolisme bilatéral, diffus et homogène des poumons (Figures 2B-2C) évocateur de LGCB-IV dans le contexte clinique et conduire à la réalisation d'une biopsie pulmonaire ou d'une biopsie cutanée « à l'aveugle » confirmant le diagnostic.(41,42) La TEP-18FDG pourrait également s'avérer décisive en cas d'atteinte du système endocrine, de mise en évidence difficile.(43)

Figure 2. Exemple de LGCB-IV de localisation pulmonaire en 18FDG-TEP



Légende : Hypermétabolisme bilatéral, diffus et homogène des poumons, conduisant au diagnostic de LGCB-IV. D'après Yamashita *et al.* (2011)(41)

De même, dans le cadre des atteintes neurologiques, l'absence de lésions radiologiques caractéristiques et uniformes est elle-aussi un frein à l'établissement d'un diagnostic rapide. Malgré le risque de résultats faussement négatifs, l'IRM encéphalique est recommandé par certains pour toute suspicion de LGCB-IV, afin de compléter le bilan d'extension et orienter vers une prise en charge spécifique.(24)

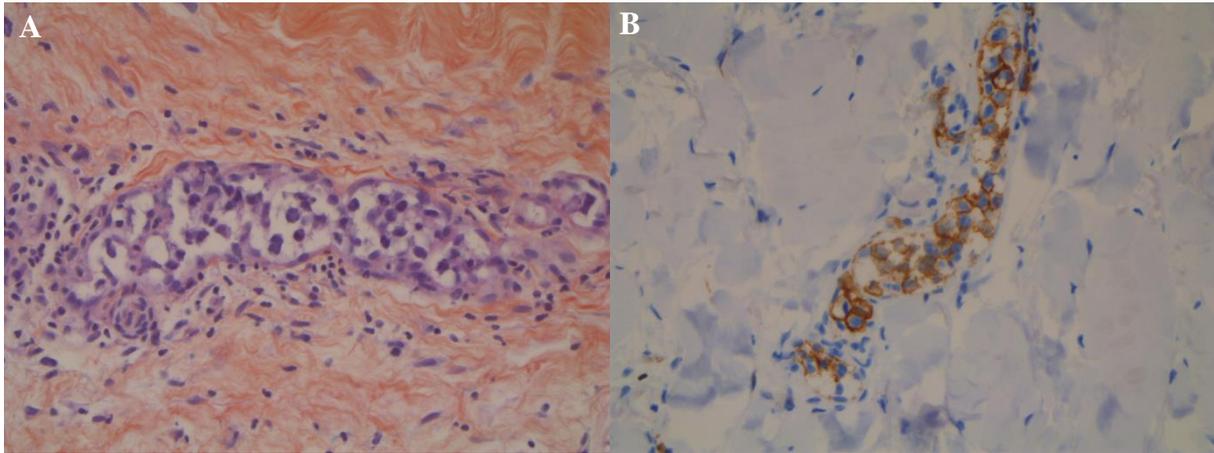
Les données appuyant l'apport de la cytométrie en flux dans l'identification de cellules anormales circulantes ou la pertinence de biomarqueurs à visée diagnostique ou théranostique, comme le dosage de LR11 soluble sérique, restent sporadiques et issues de cas isolés ou de petites séries.(44,45)

En l'absence de prélèvement histologiquement envahi, certains ont proposé des scores clinico-biologiques afin de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique. Une étude japonaise publiée par Masaki *et al.* en 2009 proposait par exemple pour les patients avec une altération de l'état général rapidement progressive l'initiation d'un traitement en l'absence de confirmation histologique si les différents paramètres suivants sont remplis : (1) âge > 40 ans, (2) fièvre > 38°C avec PS \geq 2, (3) lactates déshydrogénases (LDH) \geq 2 fois la normale et/ou sIL2R (récepteur soluble de l'IL2) > 5000 IU/ml dans le sérum, (4) dégradation du PS et/ou élévation des LDH et (5) confirmation de la présence de cellules lymphoïdes pathologiques dans le sang périphérique ou la moelle sur frottis et/ou en cytométrie en flux.(46) Dans leur série rétrospective de 15 cas, 10 aurait pu être diagnostiqués ainsi. Une étude prospective était initiée à la publication de cette étude en 2009 afin de valider cette stratégie, mais aucun résultat n'a été publié à ce jour.

2.3. Caractéristiques histologiques, phénotypiques et cytogénétiques

Sur les pièces histologiques, les cellules tumorales lymphomateuses sont classiquement décrites comme localisées dans la lumière des vaisseaux de petites ou moyennes tailles, capillaires ou veinules post-capillaires (Figure 3).(4) Il est également admis qu'à l'exception des grandes artères et veines, le spectre des vaisseaux atteints peut être plus important, notamment sur la base de descriptions d'atteintes de structures vasculaires de taille moyenne comme les sinusoides hépatiques, spléniques ou médullaires. A l'inverse, les vaisseaux lymphatiques sont souvent considérés indemnes d'envahissement tumoral.(5) Des thrombi de fibrine, hémorragies ou nécroses peuvent également être observées dans certains cas. Les cellules tumorales sont de grande taille, avec un nucléole bien visible et des éléments mitotiques fréquents. Certains cas présentent de plus une chromatine mottée ou un noyau irrégulier et indenté, alors que quelques cas sont rapportés avec des cellules d'allure anaplasique ou de petite taille.(5)

Figure 3. Exemple de coupe histologique et analyse immunohistochimique de LGCB-IV



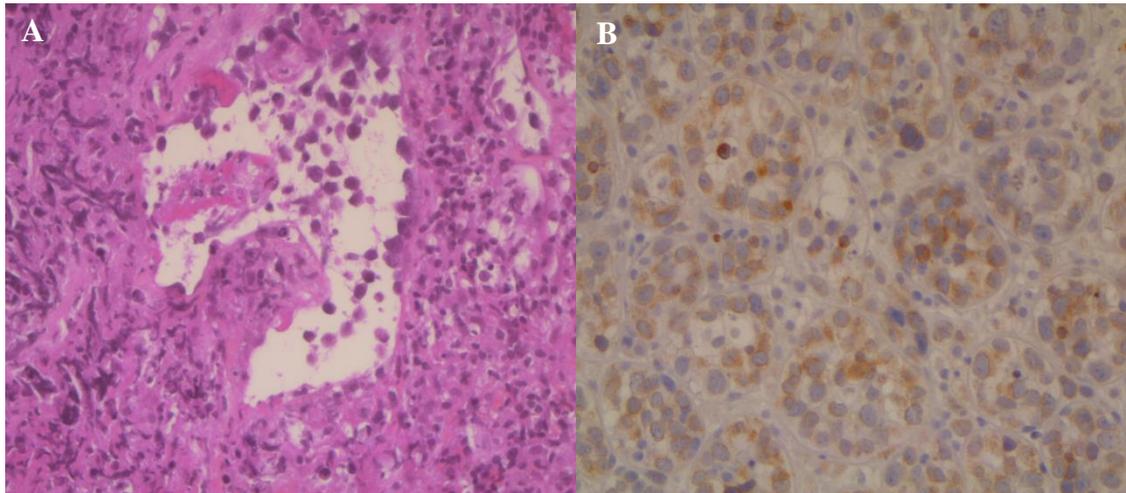
Légende : Biopsie cutanée (A) Marquage Hématoxyline & Eosine. (B) Immunomarquage CD20.

Bien que l’envahissement vasculaire par les cellules tumorales soit la condition *sine qua non* pour définir un LGCB-IV, des localisations minoritaires de cellules néoplasiques extravasculaires peuvent être décrites, surtout au pourtour des vaisseaux envahis.(19) De plus, certaines séries rapportées de LGCB-IV ont inclus ou ont été comparées à des lymphomes “solides” avec une composante intravasculaire. Il n’est ainsi pas bien défini si ces lymphomes à double composante partagent les mêmes caractéristiques que les LGCB-IV classiques.(13,47)

Sur le plan phénotypique, les données citées par la classification de l’OMS de 2008 sont issues de l’étude de Murase *et al.* portant sur 96 échantillons. Elles décrivent les cellules de LGCB-IV comme exprimant des marqueurs B, avec co-expression du CD10 dans 13% des cas ou d’IRF4/MUM1 pour la quasi-totalité des cas négatif pour le CD10. Ce profil révèle une franche minorité de phénotypes « centro-germinatifs » selon l’algorithme établi par Hans *et al.* (Annexe 3).(4,13) Comparativement, la publication originale de Hans *et al.* en 2004 sur 142 LDGCB « NOS » rapportait 42% de phénotypes « centro-germinatifs (GC)» avec 28% d’expression du CD10, dont le pronostic est considéré comme favorable par rapport au profil « non-GC ».(48,49) Le statut « GC/non-GC » des LGCB-IV ne ressort pas comme un facteur pronostique significatif dans l’étude japonaise.(13)

Il existe également quelques cas décrits de lymphomes aux phénotypes T ou NK, mais ils sont considérés comme des entités différentes.(50)

Figure 4. Envahissement surrénalien par un LGCB-IV



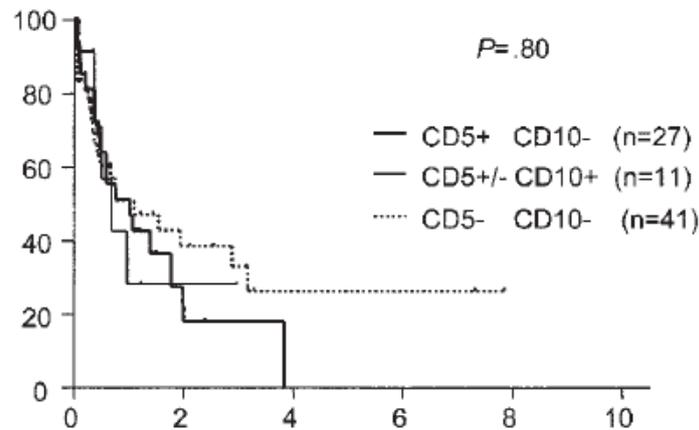
Légende : (A) Marquage Hématoxyline & Eosine. (B) Immunomarquage BCL2

Concernant l'expression du CD5, l'étude de Murase *et al.* décrivait sa positivité sur 38% des échantillons, en faveur d'une incidence plus élevée chez les LGCB-IV que les LDGCB « NOS », chez qui elle est rapportée aux environ de 10%.(13,51,52) Une étude japonaise de 2002 publiée par Yamaguchi *et al.* sur 109 patients atteints de LDGCB CD5+ décrivait d'ailleurs une population aux caractéristiques « agressives » avec des signes généraux, une altération de l'état général plus fréquente et un score IPI plus élevé qu'en cas de négativité du CD5. Il en ressortait également un pronostic défavorable de cette population CD5+, ce qui n'a pas été retrouvé au sein de la population des LGCB-IV (Figure 5).(13,53)

Alors que les LDGCB « NOS » exprimeraient BCL2 en immunomarquage pour environ la moitié d'entre eux selon Hans *et al.*, sa très large expression par les LBGC-IV avait été initialement révélée en 2001 par Yegappan *et al.* sur 18 patients (89%), confirmé par Murase *et al.* en 2007 (91% des cas) et récemment par Brunet *et al.* en 2017 (84% des patients)(Figure 4).(13,16,48,54) Cette expression n'a jamais été démontrée comme significativement pronostique au sein des LGCB-IV, possiblement expliqué par les très faibles effectifs de LGCB-IV sans expression de BCL2. Ce rôle a été suggéré dans une série de 3 patients, dont 2 qui exprimaient BCL2 avec une évolution clinique particulièrement défavorable.(55)

Les études cytogénétiques révèlent la fréquence des caryotypes complexes, avec des anomalies récurrentes comme la délétion 6q ou la duplication 18q, sans différences notables selon l'origine géographique des patients.(12,56) Dans une étude récente, Wang *et al.* ne retrouvaient aucun réarrangement de MYC ni de BCL2 sur 5 caryotypes réalisés.(57)

Figure 5. Survie des patients atteints de LGCB-IV en fonction de leur statut phénotypique (D'après Murase *et al.*)



Légende : probabilité de survie globale (en ordonnée) en fonction du temps (en abscisse, en années après le diagnostic) de 3 populations de LGCB-IV en fonction de leur statut CD5 et CD10. p : niveau de significativité.

D'un point de vue physiopathologique, l'origine de ce profil de croissance intravasculaire des cellules tumorales pourrait être expliquée par un défaut de « homing », (58) avec la perte de récepteurs d'adhésion à la surface des celles-ci, comme le CD29 (B1 Intégrine) ou le CD54 (ICAM-1). (19) Les gènes des immunoglobulines ont été décrits comme fréquemment réarrangés, suggérant une origine cellulaire post-germinative. (59)

2.4. Stratégies thérapeutiques dans les LGCB-IV

En 2008, la classification de l'OMS décrivait l'entité de LGCB-IV comme « un lymphome agressif répondant mal à la chimiothérapie », s'appuyant sur une seule étude de 2004 publiée par Ferreri *et al.* (4,6)

2.4.1. Protocoles de chimiothérapie avec anthracyclines

Dans cette étude, 22 patients avaient reçu de la chimiothérapie (dont 19 avec anthracyclines) au diagnostic de LGCB-IV, permettant l'obtention d'une réponse complète (RC) chez 10 patients et une réponse partielle (RP) chez 3 patients, pour un taux de réponse global de 59%. Parmi ces patients, 7 ont rechuté, avec une survie globale (SG) à 3 ans d'environ 30%. (6) Il s'agissait alors de la plus grande cohorte de patients traités par chimiothérapie, la littérature étant composée de cas-cliniques ou de séries n'excédant pas 10 cas. (20,60) Ce pronostic sombre était confirmé en 2007 par l'étude de Murase *et al.* Sur 79 patients au diagnostic *in vivo* avec

données de suivi, la SG à 3 ans était estimée à 27%. Parmi les 62 patients ayant reçu des anthracyclines, le taux de réponse globale était de 67%. Le traitement par anthracyclines apparaissait comme un facteur pronostic majeur en analyse multivariée.(13)

2.4.2. Apport de l'immunothérapie anti-CD20

Après la démonstration du bénéfice de l'adjonction de rituximab dans la prise en charge des LDGCB « NOS », plusieurs cas isolés de réponses de LGCB-IV après traitement par combinaison de rituximab et chimiothérapie ont été publiés à partir de 2003.(61–64) Une activité en monothérapie a également été rapportée, notamment par Bazhenova *et al.* qui décrivaient en 2006 l'obtention d'une rémission complète après rituximab hebdomadaire chez un patient en échec après rituximab associé au CHOP.(65,66)

Des cas de complications graves après traitement par rituximab chez des patients atteints de LGCB-IV ont ensuite été rapportés, principalement après la première administration. Ces complications présentaient souvent les caractéristiques d'un syndrome de relargage cytokinique, avec syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et défaillance respiratoire aiguë nécessitant parfois une ventilation mécanique.(67,68) Ces tableaux correspondent à ceux antérieurement décrits dans les hémopathies lymphoïdes B avec contingent tumoral circulant.(69) Des complications neurologiques, à type d'hémorragie cérébrale précoce, ont également été décrites.(70)

En 2008, une étude rétrospective sur 106 patients (reprenant 44 des patients de l'étude de Murase *et al.*) menée par le groupe japonais d'étude des LGCB-IV démontre l'intérêt de l'association du rituximab aux protocoles de polychimiothérapie contenant des anthracyclines (type CHOP) dans les LGCB-IV. L'analyse des 49 patients du groupe « rituximab – chimiothérapie » révèle un taux de RC de 82% contre 51% dans le groupe chimiothérapie seule ($p = 0.001$), avec une SG à 2 ans de respectivement 66% et 46% ($p = 0.01$). Il est à noter que les 2 groupes comparés ne sont pas contemporains l'un de l'autre, avec 98% des patients du groupe « chimiothérapie » traités avant 2003. Des réactions liées à la perfusion de rituximab étaient décrites chez 14 patients (29%), mais de grade III (hypoxie) chez un seul patient. Ce taux passait de 58% à 16% en cas de première administration du rituximab lors de la deuxième cure de chimiothérapie.(71)

Ce bénéfice du rituximab a également été relevé chez les patients « occidentaux » par Ferreri *et al.* en 2008, avec une amélioration du taux de RC (90% vs. 50% ; $p = 0,04$), de la SSP à 3 ans (89% vs. 35% ; $p = 0.003$) and de la SG à 3 ans (89% vs. 38% ; $p = 0.01$). Ces résultats sont

à interpréter avec prudence au vu des effectifs très modestes (10 patients traités par rituximab et chimiothérapie).(72) Une actualisation de cette étude la même année, sur 31 patients traités par rituximab – chimiothérapie, rapportée un taux de réponse globale de 91% et une SG à 3 ans de 81%.(73) Une défaillance respiratoire et un coma survenant après la première administration de rituximab ont conduit à l'interruption du traitement chez 2 patients. Les auteurs préconisaient alors de différer d'au moins quelques jours la première perfusion de rituximab après instauration de la chimiothérapie.

2.4.3. Prise en charge des atteintes cérébrales

Les atteintes cérébrales sont décrites comme fréquentes dans les LGCB-IV. Dans une méta-analyse de 654 cas de LGCB-IV réalisée en 2016 par Fonkem *et al.*, 276 patients présentaient une atteinte neurologique centrale (42%).(24) Les lymphomes cérébraux primitifs sont rapportés comme de pronostic défavorable, malgré l'apport incontestable de protocoles de chimiothérapie à base de méthotrexate à hautes doses.(4,74)

Parmi les 6 cas de LGCB-IV avec atteintes du SNC dans la série historique de Ferreri *et al.* en 2004, cinq sont décédés très rapidement. La seule patiente survivante avait reçu un protocole à bas de méthotrexate avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les auteurs concluaient alors sur l'importance de l'utilisation de protocoles de chimiothérapie intensifs avec bonne biodisponibilité dans le SNC en cas d'envahissement neurologiques.(6) Les études japonaises de Murase *et al.* en 2007 et de Shimada *et al.* en 2008 ne retrouvaient cependant pas d'impact pronostique de la présence de symptômes neurologiques.(13,71).

Les données sur l'utilisation du méthotrexate sont extrêmement sporadiques. Une étude de Shimada *et al.* en 2010 sur 106 patients avec un LGCB-IV retrouvait 27 cas d'envahissement du SNC, parmi lesquels 4 patients seulement avaient reçu un traitement contenant du méthotrexate $\geq 1\text{g/m}^2$, sans données d'efficacité ou de survie disponibles.(75) Sur les 276 patients de l'étude de Fonkem *et al.* qui présentaient une atteinte neurologique centrale, seuls 6 patients ont reçu du méthotrexate, sans précision de dose. Une analyse pronostique était réalisée et les auteurs concluaient que leurs données limitées ne permettaient pas de recommander son utilisation.(24) Il existe cependant des cas cliniques de patients atteints de LGCB-IV de localisation neurologique ayant obtenu une rémission complète prolongée après utilisation de protocole de polychimiothérapie avec méthotrexate à haute dose, sans anthracyclines.(76)

Un enjeu dans la prise en charge des LGCB-IV semble également être la prévention des rechutes neuro-méningées. Le risque de ces rechutes dans les LDGCB « NOS » est estimé à environ 5%

des cas. (77) L'étude de Shimada *et al.* de 2010 décrivait chez 82 patients sans atteinte du SNC au diagnostic un risque de rechute/progression au niveau méningé de 20%, survenant en médiane 10 mois après le diagnostic. De plus, près d'un tiers d'entre elles sont survenues en cours de traitement de 1^{ère} ligne. L'adjonction du rituximab ne diminuait pas le risque de rechute dans le SNC et l'atteinte cutanée au diagnostic était le seul facteur de risque identifié. Le taux SG à 2 ans en cas de rechute dans le SNC était 12%.(75)

2.4.4. Données sur l'intensification thérapeutique

L'intensification thérapeutique avec chimiothérapie intensive avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement discuté dès la première ligne pour les LDGCB « NOS » de haut-risque (IPI élevé) et un standard en cas de rechute pour tous les patients qui y seraient éligibles au vu de l'âge et des comorbidités.(78) Plusieurs études de cas ont rapporté sa faisabilité chez les patients atteints de LGCB-IV.(79–82) Certains auteurs s'appuient sur le fait qu'une majorité de LGCB-IV ait un score IPI élevé (64% dans notre étude) pour recommander sa réalisation dès la première ligne.(83,84)

Dans l'étude de Ferreri *et al.* de 2004, 4 patients avaient bénéficié d'une intensification avec autogreffe dont 2 en première ligne. Ces derniers ont obtenu une RC et étaient vivants à la date de point, contrairement aux 2 patients traités en rechute (progression pour l'un, décès toxique pour l'autre).(6) Dans l'étude de Shimada *et al.* de 2008, ce sont 14 patients qui ont été traités avec autogreffe de CSH, et seulement 3 rechutes/décès ont été rapportés au décours. Parmi les 10 patients traités en première ligne, 7 étaient vivants sans rechute à l'analyse, dont l'ensemble des patients antérieurement traités par l'association rituximab – chimiothérapie. Une autre étude japonaise en 2014 publiée par Kato *et al.* décrivait également l'efficacité de l'autogreffe de consolidation en 1^{ère} ligne, chez 7 patients éligibles (sur 16), tous en RC et vivants après un suivi de 12 à 99 mois.(85) Enfin, l'étude européenne publiée par Meissner *et al.* en 2017, analysant le registre de l'« European Society for Blood and Marrow Transplantation » (EBMT), décrivait les résultats de l'autogreffe chez 11 patients à l'ère du rituximab (depuis 2002).(86) Celle-ci était réalisée en 1^{ère} ligne chez 7 d'entre eux, dont 4 avec une atteinte du SNC. Un décès lié à la procédure est survenu en 1^{ère} ligne (infection virale) et 2 patients sont décédés après rechute du lymphome, survenant à 15 et 27 mois d'autogreffes réalisées en 2^{ème} et 3^{ème} ligne respectivement. Les 8 autres patients étaient décrits vivants sans rechute avec un suivi médian de 51 mois. Les auteurs suggéraient ainsi un bénéfice de l'autogreffe dès la première ligne chez les patients éligibles.

Il n'existe aucune données sur la réalisation d'allogreffe de CSH dans le cadre de la prise en charge de LGCB-IV, en dehors d'un cas unique publié en 2008.(87)

3. METHODE

Objectifs

Notre étude avait pour objectif principal la description de la présentation clinique, de la prise en charge et du devenir des patients atteints de lymphome à grandes cellules B intravasculaires en France, à l'ère de l'immunochimiothérapie. Les objectifs secondaires étaient la recherche de facteurs pronostiques de la rechute ou de la survie, ainsi que la révélation d'éventuelles perspectives de recherche dans cette hémopathie rare.

Population

Notre étude a porté sur les cas de lymphomes B à grandes cellules intravasculaires (LBGC-IV) au sein des centres du groupe coopérateur français LYSA sur la période de 2000 à 2016.

Les cas de LBGC-IV était défini par au moins une biopsie dont l'analyse histologique correspondait à la définition de la classification OMS 2008.(4) Ces pièces anatomopathologiques n'ont pas fait l'objet d'une relecture centralisée, mais ont été relues par des experts hématopathologistes, majoritairement au sein du réseau Lymphopath de l'Institut National du Cancer.

Tous les centres LYSA ont été contactés et 23 centres ont participé avec au moins 1 cas d'intérêt (CHU Montpellier, n = 8 ; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, n = 7 ; CHU Nantes, n = 6; CHU Bordeaux, n = 5 ; CHU Lyon, n = 4 ; Hôpital Saint-Antoine, n = 4 ; CH Perpignan, n = 4 ; CHU Rennes, n = 4 ; CHU Toulouse, n = 4 ; CHU Strasbourg, n = 3 ; CHU Clermont-Ferrand, n = 2; CH La Roche-sur-Yon, n = 2; Institut de Cancérologie de Loire, n = 2 ; CHU Angers, n = 1 ; CH Bayonne, n = 1 ; Polyclinique Bordeaux Nord Atlantique, n = 1 ; CH Le Mans, n = 1 ; CHU Limoges, n = 1 ; Institut Paoli-Calmettes, n = 1 ; Centre Catherine de Sienne, n = 1 ; Centre Azuréen de Cancérologie, n = 1 ; CH Pau, n = 1).

Sélection des données

Les investigateurs locaux ont permis de référencer les cas et de renseigner les données cliniques (facteurs socio-démographiques, antécédents médicaux, caractéristiques du lymphome au diagnostic et à la rechute, traitements reçus, réponse au traitement), biologiques, radiologiques et anatomopathologiques, selon la grille précédemment établie. (Annexe 4)

Les données de tolérance sont rapportées selon les critères du « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) » version 4.0 du « National Cancer Institute » américain. Les critères de réponse morphologique et métabolique étaient définis selon les recommandations établies par Cheson *et al* en 2007.(88)

Cette étude rétrospective non interventionnelle a fait l'objet d'une déclaration à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes (n° RC16-0034), conformément à la législation française (article L .1121-1 paragraphe 1 et R1121-2 du Code de Santé publique).

Analyses statistiques

Les réponses cliniques de survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) étaient décomptées à partir du diagnostic. La SSP était calculée jusqu'au jour de rechute, progression ou de décès quelqu'en soit la cause. La SG était calculée jusqu'au décès quelqu'en soit la cause. Les SG et SSP ont été estimées par la méthode Kaplan-Meier, et comparées par le test du log-rank ou une régression selon le modèle de Cox. Le niveau de significativité des facteurs prédictifs a été défini à 5% dans toutes les analyses. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec la version 3.3.3 du logiciel R. R Development Core Team (2017). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>. (89)

4. RESULTATS

4.1. Caractéristiques des patients

Soixante-cinq patients avec un diagnostic de LGCB-IV ont été inclus dans l'étude, au sein de 23 centres français du groupe LYSA, diagnostiqués de 2000 à 2016. L'âge médian était de 69 ans (de 23 à 92 ans), avec un sex-ratio homme/femme de 1,2.

Les principales caractéristiques des patients au diagnostic sont résumées dans le Tableau 1. Dans 7 cas, il existait une autre hémopathie au diagnostic de LGCB-IV, dont 2 lymphomes B diffus à grandes cellules (splénique et cutané) et 1 lymphome B épidermotrope. Dans les autres cas, il s'agissait d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif type thrombocytémie essentielle. Aucun patient n'avait d'antécédent de transplantation d'organe, ni d'immunodépression acquise, comme une infection chronique par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Tableau 1. Caractéristiques des patients au diagnostic

	n	%
Sexe		
Femme	30	46
Homme	35	54
Hémopathie associée	8	12
dont LBDGC	2	3
Maladie auto-immune	7	11
Cancer solide	13	20
Transplantation d'organe	0	0
Performance status (ECOG)*		
0	9	14
1	11	17
2	13	20
3	14	21
4	13	20
ND	5	8

* voir Annexe 5

Des antécédents de maladie auto-immune, ancienne ou active, étaient présents chez 7 patients (11%), sans prédominance d'une pathologie spécifique (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Wegener, thyroïdite d'Hashimoto, syndrome de Gougerot-Sjögren, purpura rhumatoïde avec glomérulonéphrite extra-capillaire avec dépôts mésangiaux d'IgA, maladie cœliaque). De plus, on retrouvait un antécédent de cancer non-hématologique dans 20% des cas (13 patients).

4.2. Présentation clinique

Au diagnostic de LGCB-IV, on note la présence de signes généraux (perte de poids > 10% en 6 mois, fièvre sans autre étiologie retrouvée, sueurs profuses) chez 69% des patients. L'association de certains signes cliniques peu spécifiques (fièvre, hépato-splénomégalie, syndrome tumoral, atteinte cutanée, ...), de signes biologiques caractéristiques (hyperferritinémie, élévation des LDH, cytopénies, ...) et d'une hémophagocytose tissulaire, est classiquement décrite comme un syndrome d'activation macrophagique. (28) Celui-ci est rapporté chez 41% des patients dans notre série, dont l'établissement du diagnostic était laissé à la discrétion des investigateurs locaux. L'ensemble des sites cliniquement ou radiologiquement envahis est reporté dans le Tableau 2. On note ainsi une atteinte médullo-splénique dans environ un cas sur deux, ainsi qu'une forte incidence des atteintes neurologiques et cutanées, respectivement chez 39 et 33% des patients. L'atteinte ganglionnaire concernait 22 patients, soit 34% des cas. En dehors de ces sites atteints de manière récurrente (Tableau 2), il existe des sites plus sporadiquement envahis, comme la prostate ou l'hypophyse chez 2 patients respectivement, ou encore la vessie, les ovaires, les testicules, l'utérus, le cavum, les muscles squelettiques ou encore le cœur.

Une biopsie ostéo-médullaire a été réalisée dans une majorité des cas (chez 53 patients). L'analyse histologique révélait un envahissement médullaire intravasculaire sur 24 d'entre elles (45%), permettant l'établissement du diagnostic de LGCB-IV chez 12 patients. Une hémophagocytose a également été retrouvée dans 36% des échantillons médullaires prélevés.

Concernant les atteintes du système nerveux central rapportées, chez 25 patients, 4 étaient des atteintes isolées. Elles ont été confirmées par biopsie dans 8 cas, mises en évidence par la présence de cellules lymphomateuses à l'examen du LCR pour 2 patients, considérées significatives sur l'imagerie cérébrale (IRM chez 11 patients, TEP chez 1 patient) ou simplement cliniques dans 4 cas.

Tableau 2. Présentation du LGCB-IV au diagnostic

	n	% (*)
Signes généraux	44	69
Envahissement		
Médullaire et/ou splénique	34	52
Neurologique	25	39
Ganglionnaire	22	34
Cutané	21	33
Hépatique	17	27
Surrénal	10	16
Pulmonaire	7	11
Digestif	7	11
Rénal	6	9
Osseux	5	8
Autres	9	14
Syndrome d'activation macrophagique	26	41
Cellules anormales circulantes	11	18
LCR envahi	2	4
Score IPI		
Bas (0-1)	1	2
Intermédiaire bas (2)	6	11
Intermédiaire haut (3)	12	23
Élevé (4-5)	34	64

(*) en fonction des données disponibles

Au niveau cutané, 32 biopsies ont été réalisées lors du bilan diagnostique. Sur les 25 qui étaient orientées par une lésion cutanée, 19 ont révélé un envahissement intravasculaire, parmi lesquelles 16 ont pu conduire au diagnostic. 7 biopsies ont également été réalisées « à l'aveugle » (ou « random biopsy »), mettant en évidence un envahissement lymphomateux dans 3 cas, établissant le diagnostic chez 1 patient. Sur le plan clinique, 5 patients présentaient une localisation cutanée exclusive du LGCB-IV.

Selon l'« International Prognostic Index » (IPI) (Annexe 2)(90), index pronostique établi dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, seul 2% et 11% des patients étaient respectivement

considérés de bas risque (IPI 0-1) ou risque intermédiaire bas (IPI 2). Un risque intermédiaire haut (IPI 3) et risque élevé (IPI 4-5) était retrouvé dans 23 et 64% des cas.

4.3. Paramètres biologiques

Sur le plan de l'hémogramme, les cytopénies étaient fréquentes au diagnostic de LGCB-IV. Une anémie significative (< 10g/dL) était présente dans 53% des cas et une thrombopénie (<100G/L) chez 35% des patients, parfois profonde (<50G/L) dans 17% des cas. La neutropénie (<1G/L) était beaucoup moins fréquente, présente uniquement chez 2 patients. A l'inverse, aucun cas dans notre étude ne présentait d'hyperlymphocytose, malgré des cellules anormales circulantes dans 18% des cas.

Au niveau biochimique, les patients présentaient au diagnostic des stigmates de d'atteintes rénales ou hépatiques : une élévation de la créatininémie > 100µM était retrouvée dans 20% des cas et une élévation des transaminases ALAT dans 34% des cas. L'albumine était souvent diminuée (<35g/L) et les LDH élevées (en moyenne à 6,6 fois la normale), respectivement chez 75% et 83% des patients.

Au niveau virologique, 3 sérologies VHB étaient positives et 2 en faveur d'une guérison. La PCR EBV était positives chez 8 patients, dont 3 positives faibles. La PCR CMV était positive dans 6 cas, dont 2 positives faibles.

4.4. Bilan morphologique et métabolique

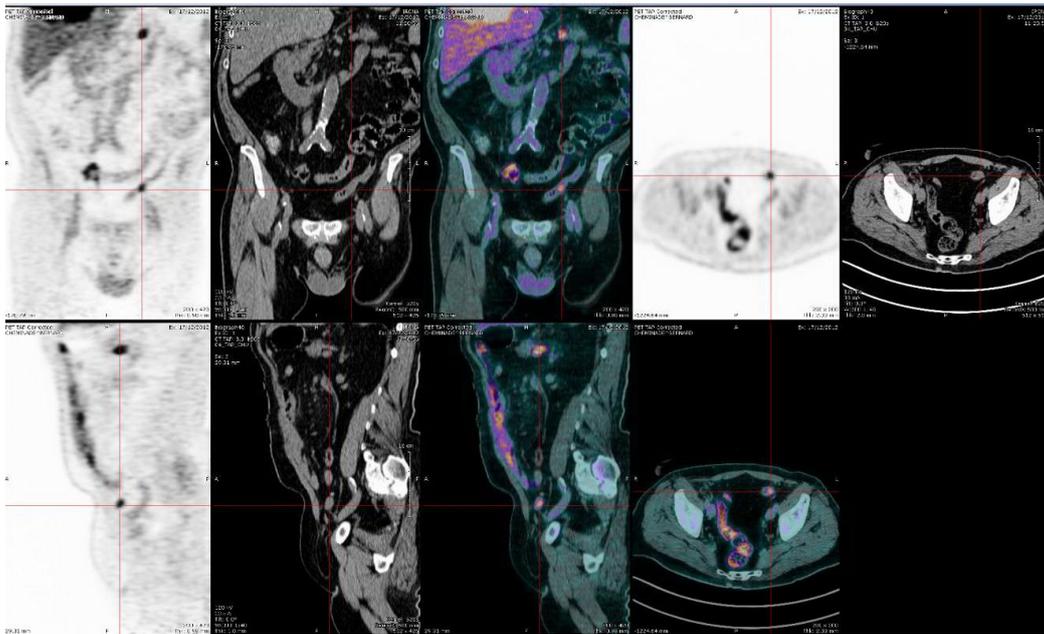
Sur l'ensemble des scanners cervico-thoraco-abdomino-pelviens (CTAP) dont l'interprétation était disponible (n = 57) ; 22 étaient considérés comme normaux (39%). Parmi les 35 scanners anormaux, une atteinte sus-diaphragmatique était présente dans 47% des cas et une atteinte sous-diaphragmatique dans la totalité des cas. Un seul révélait une forte masse tumorale (> 70 mm), de localisation surrenalienne.

Une tomographie par émissions de positrons (TEP) a été réalisée chez 36 patients au diagnostic, s'avérant normale chez 12 d'entre eux (33%). 24 TEP retrouvaient des anomalies hypermétaboliques pathologiques et celles-ci correspondaient à un site dont l'envahissement était histologiquement prouvé dans 10 cas (42%) (Figure 6). Chez 6 patients (17%), la TEP était positive alors que le scanner thoraco-abdomino-pelvien était normal : 3 concordait avec

un site dont la biopsie a pu révéler le diagnostic (2 atteintes pulmonaires, 1 atteinte cutanée), 2 complétaient le bilan d'extension, 1 ne retenait pas le site comme pathologique.

Nos données concernant l'évaluation de la réponse au traitement par TEP sont trop parcellaires pour être informatives.

Figure 6. Atteinte lymphomateuse digestive mise en évidence par TEP



Légende : Foyer hypermétabolique focalisé du grêle dans la région pelvienne gauche chez un patient de l'étude

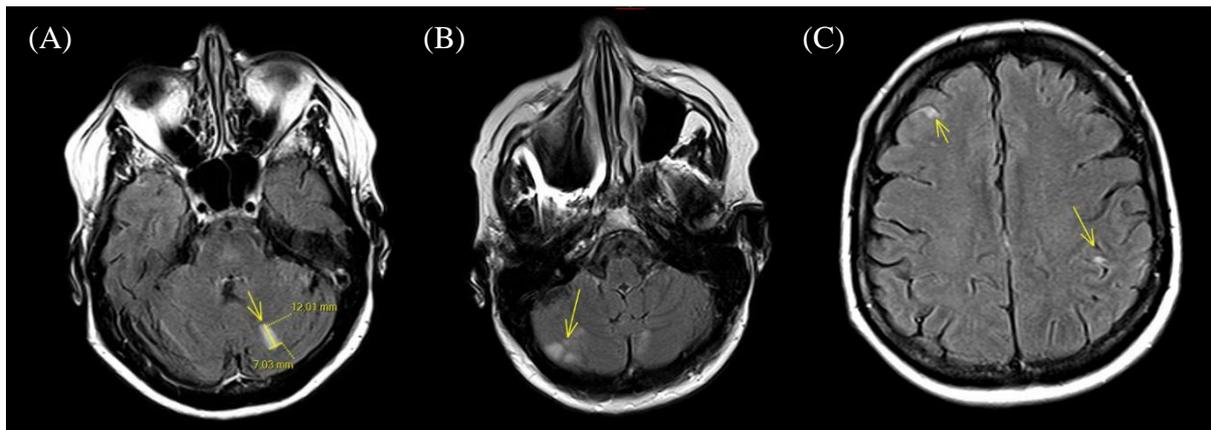
Pour l'évaluation de l'atteinte neurologique, une imagerie cérébrale était réalisée chez 38 patients (58%), dont 31 par IRM. Sur les 7 scanners encéphaliques réalisés, 1 seul était interprété comme douteux sur une atteinte lymphomateuse. Sur les 31 IRM cérébrales, 9 étaient considérées normales ou non suspectes d'atteintes lymphomateuses, contre 12 révélant des lésions évocatrices de lymphome (39%) (Figure 7).

Ces atteintes étaient souvent multifocales (aspect d'infarctissements hémisphériques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques multiples, hypersignaux péri-ventriculaires ou du tronc cérébral ; n = 6), parfois unifocales (lésions frontales uniques ; n = 2), voire médullaires (myélite dorsale ; n = 1) ou méningées (engâinement de la queue de cheval ; n = 1). Pour 10 patients, l'interprétation était rendue comme douteuse sur une atteinte liée à l'hémopathie, souvent sur des lésions ischémiques multiples ou hypersignaux de la substance blanche. Chez

7 patients (4 imageries évocatrices et 3 douteuses), le diagnostic histologique était confirmé sur biopsie cérébrale ou arachnoïdienne.

L'ensemble des patients étaient classés en stade IV selon la classification Ann-Arbor (modifiée Costwolds), car aucun cas ne présentait d'atteinte ganglionnaire isolée.(91)(Annexe 7)

Figure 7. IRM cérébrale chez un patient au diagnostic de LGCB-IV



Légende : (A-B) Au niveau de la fosse postérieure, hyper intensités focalisées en séquence T2 et en séquence FLAIR pouvant correspondre à des séquelles d'accident vasculaire cérébral. (C) A l'étage sus-tentorial, micro hyper intensités sous-corticales frontales droites et temporales gauches, mesurant au maximum 4 mm, chez un patient de l'étude

4.5. Caractéristiques histologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques

L'intégralité des cas de LGCB-IV de notre étude a été confirmée histologiquement. Les sites des biopsies diagnostiques réalisées sont résumés dans le Tableau 3, révélant une majorité de diagnostics portés sur des biopsies cutanées ou médullaires (n = 36).

L'analyse immunohistochimique a confirmé l'origine lymphocytaire B de la prolifération lymphomateuse par une expression du CD20 sur 60 prélèvements. Le CD5 était co-exprimé dans la moitié des cas. L'origine cellulaire selon l'algorithme de Hans (48)(Annexe 3) était majoritairement non centro-germinative (86%), expliquée notamment par la rare expression du CD10 (11%). L'index de prolifération Ki67 était systématiquement supérieur à 70% (sur les 18 cas testés) et supérieur à 90% dans au moins 8 cas (44%). On note également une fréquente expression de BCL2, dans 83% des cas. Aucun prélèvement n'a retrouvé d'association à l'EBV, par l'absence d'expression des marqueurs EBER ou LMP. Ces caractéristiques sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 3. Sites des biopsies diagnostiques

	n
Cutané	21
Ostéo-médullaire	16
Cérébro-méningé	8
Hépatique	6
Surrénal	5
Rénal	4
Digestif	3
Pulmonaire	3
Autres (*)	6

(*) Splénectomie, polype vésical, ganglion cervical, prostate, ovaire, muscle, ganglion

Sur le plan cytogénétique, les données caryotypiques étaient disponibles pour 5 cas de LGCB-IV : 3 étaient normaux, 2 considérés complexes (dont un avec hyperdiploïdie à 124-127 chromosomes).

Tableau 4. Caractéristiques immunophénotypiques des LGCB-IV

	n / n*	%
CD20	60 / 60	100
CD5	14 / 27	52
CD10	3 / 28	11
BCL-6	11 / 23	48
MUM1	14 / 22	64
BCL-2	20 / 24	83
EBER / LMP	0 / 14	0
C-MYC	4 / 6	67

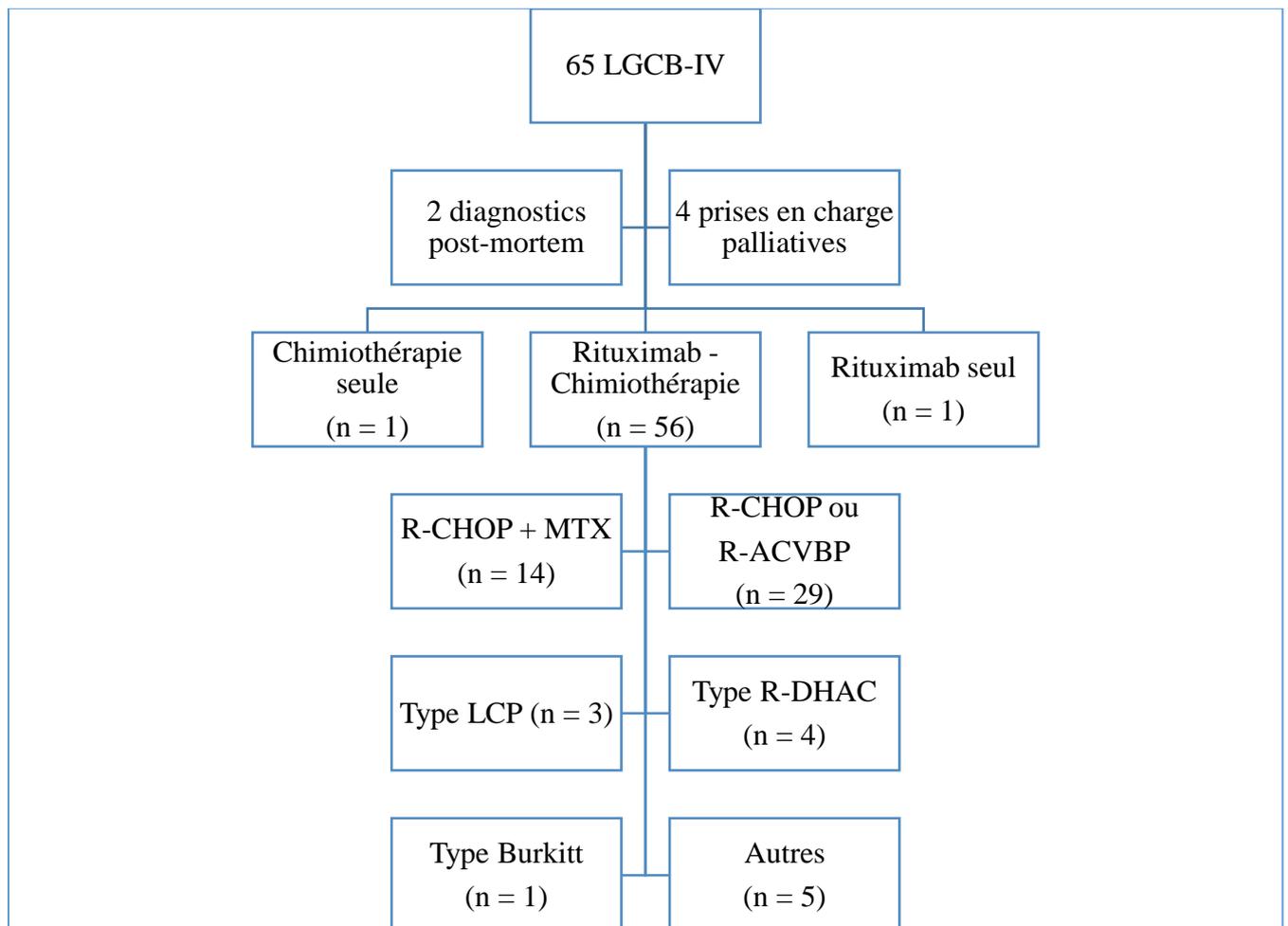
* données disponibles

4.6. Prise en charge thérapeutique en première ligne

Parmi les 65 cas de lymphomes à grandes cellules B intravasculaires rapportés dans l'étude, 2 diagnostics ont été portés post-mortem (prélèvement autopsique ou résultat rendu post-mortem). Au sein des patients avec diagnostic ante-mortem, 4 n'ont pas reçus de traitement par chimiothérapie, bénéficiant d'une prise en charge palliative d'emblée.

Sur les 59 patients traités pour leur LGCB-IV, 56 ont reçu une association de rituximab (anticorps anti-CD20) et de chimiothérapie, dont 48 contenant des anthracyclines. Ces protocoles sont détaillés dans la Figure 8.

Figure 8. Prise en charge thérapeutique de 1^{ère} ligne (hors intensification)



Légende :

Traitement non disponible (n = 1)

LGCB-IV : lymphome à grandes cellules B intravasculaires ; MTX : méthotrexate ; R : rituximab

Type LCP (lymphome cérébral primitif): R-MTX, R-Holoxan-Aracytine, R-Endoxan/Aracytine/MTX

Type R-DHAC : R-DHAC, R-DHAP, R-DHAOx, R-ESHAP

Type Burkitt : R-COPADM, puis R-CYVE

Autres: R-miniCHOP (n = 3), R-miniCHOP + MTX (n = 1), R-COP, (n = 1)

Parmi les 59 patients traités, 33 ont reçu un traitement préventif de la rechute neuro-méningée (56%), dont 14 par des injections intrathécales seules de chimiothérapie. Un seul patient a reçu de la radiothérapie durant sa prise en charge, en clôture du traitement de première ligne, dans le cadre d'une atteinte testiculaire et neuro-méningée.

Concernant l'intensification thérapeutique en première ligne, 7 patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches autologues après chimiothérapie myéloablatrice (5 BEAM, 1 Z-BEAM, 1 non-disponible). Aucune allogreffe de cellules souches n'a été réalisée en première ligne.

4.7. Données de tolérance, d'efficacité, de suivi et analyse de survie

Cinquante-trois des 59 patients traités étaient évaluables pour leur réponse au traitement. Un patient était perdu de vue de manière précoce et 5 patients sont décédés (hors progression) au cours de leur prise en charge initiale (une complication infectieuse, 2 progressions de la maladie, 1 perforation digestive, et 3 patients de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) / défaillance multi-viscérale / arrêt cardio-respiratoire d'étiologies indéterminées).

Concernant la tolérance du traitement, des effets indésirables de grade ≥ 3 selon le CTCAE ont été rapportés chez 22 patients (37%), principalement infectieux (20%) et hématologiques (8%). Aucune réaction sévère liée à la perfusion de rituximab n'a été rapportée et seule une pneumopathie interstitielle de grade III a été considérée comme secondaire à l'immunothérapie.

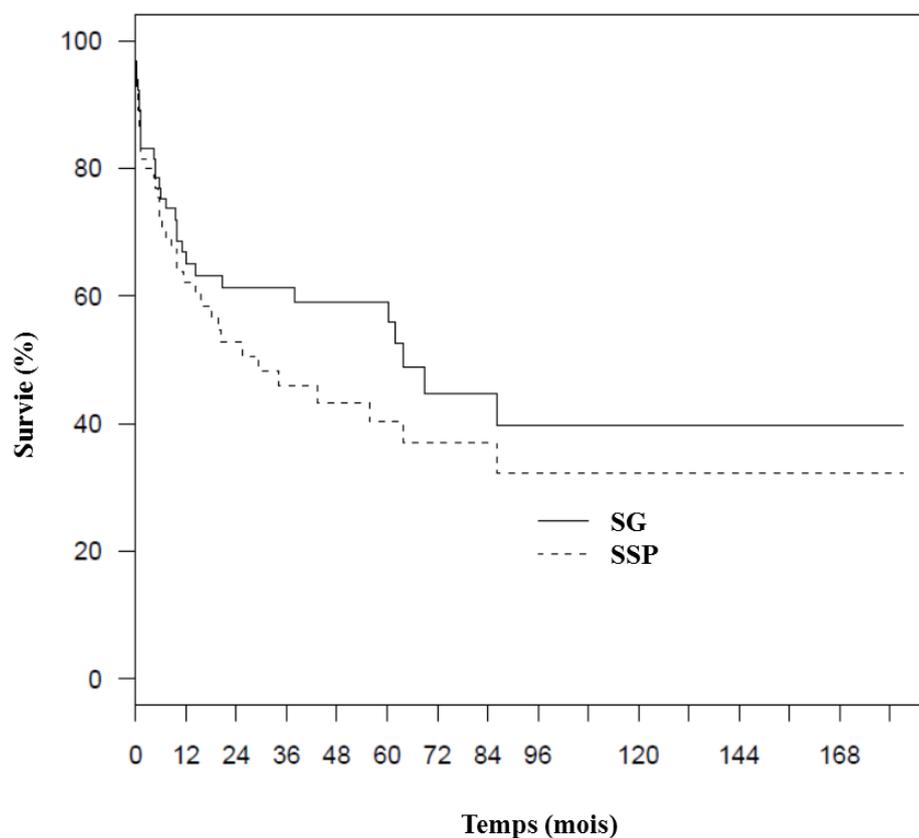
Selon les critères de Cheson (Annexe 6), 43 patients étaient en rémission complète (81% des patients en analyse *per protocole*, 73% en intention de traiter), 4 en maladie stable, 6 en progression de leur maladie (dont 2 décès).

Parmi les 39 patients ayant reçu un traitement par R-CHOP (seul ou en association au méthotrexate), une réponse complète était documentée chez 34 d'entre eux (87% *per protocole*). L'évaluation post-autogreffe révélait une rémission complète chez les 7 patients.

Avec un suivi médian pour l'ensemble des patients de 20,6 mois (0-183), la médiane de survie sans progression (SSP) était de 29,4 mois après le diagnostic. Ainsi, le taux de SSP à 2 ans était de 52,7% (IC95 41,4-67,1), à 5 ans de 40,3% (IC95 28,7-56,6) et à 10 ans de 32,3% (IC95 20,4-51,3).

La survie globale (SG) médiane de l'ensemble de patients était de 63,8 mois. Le taux de SG à 2 ans était de 61,4% (IC95 50,3-74,9), à 5 ans de 59,0% (IC95 47,7-73,1) et de 39,8% (IC95 26,2-60,5) à 10 ans. Ces données de survie, avec le nombre de patients « à risque » à chaque temps donné, sont représentées par la Figure 9.

Figure 9. Survie globale et survie sans progression de la cohorte à partir du diagnostic



Temps	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
SG	38	33	33	26	9
SSP	37	28	20	15	8

Légende : Effectifs au cours du temps ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

Les données de survie des patients ayant reçu un traitement par R-CHOP en 1^{ère} ligne étaient les suivantes : la SSP était à 2 ans de 65,1% (IC95 51,3-82,6), à 5 ans de 50% (IC95 35,1-71,2) et la SG à 2 ans de 76,1% (IC95 63,6-91,2), à 5 ans de 72,3% (IC95 58,9-88,9).

Parmi les 7 patients ayant reçu une intensification avec autogreffe en première ligne, il n'a été constaté aucune rechute, ni aucun décès au cours de leur suivi.

4.8. Présentation et prise en charge à la rechute

Dix-sept rechutes ont été rapportées après un traitement de première ligne, sans compter les progressions de la maladie en cours de celui-ci. Celles-ci sont survenues avec un délai médian de 14,6 mois (min-max 1-50). Elles se trouvaient au sein des sites suivants : système nerveux central 41%, médullo-splénique 29% ; hépatique 23%; cutané 18%, ganglionnaire 18%, surrénalien 18%, abdominal 12%, osseux 12%, pulmonaire 12%, rénal 6%, ovarien 6%, musculaire 6%. Cinq patients ont présenté une seconde rechute, dont un cas sous forme de signes généraux isolés.

Ces rechutes de LGCB-IV ont été traitées de manière hétérogène, comme le résume la Figure 10. En première rechute, sur 12 patients ayant reçu un traitement et dont les données de l'évaluation étaient disponibles, 10 ont obtenu une réponse complète, 1 patient une réponse partielle et 1 patient était progressif.

En deuxième rechute, parmi les 4 patients évaluable, 2 étaient en réponse complète et 2 étaient progressifs.

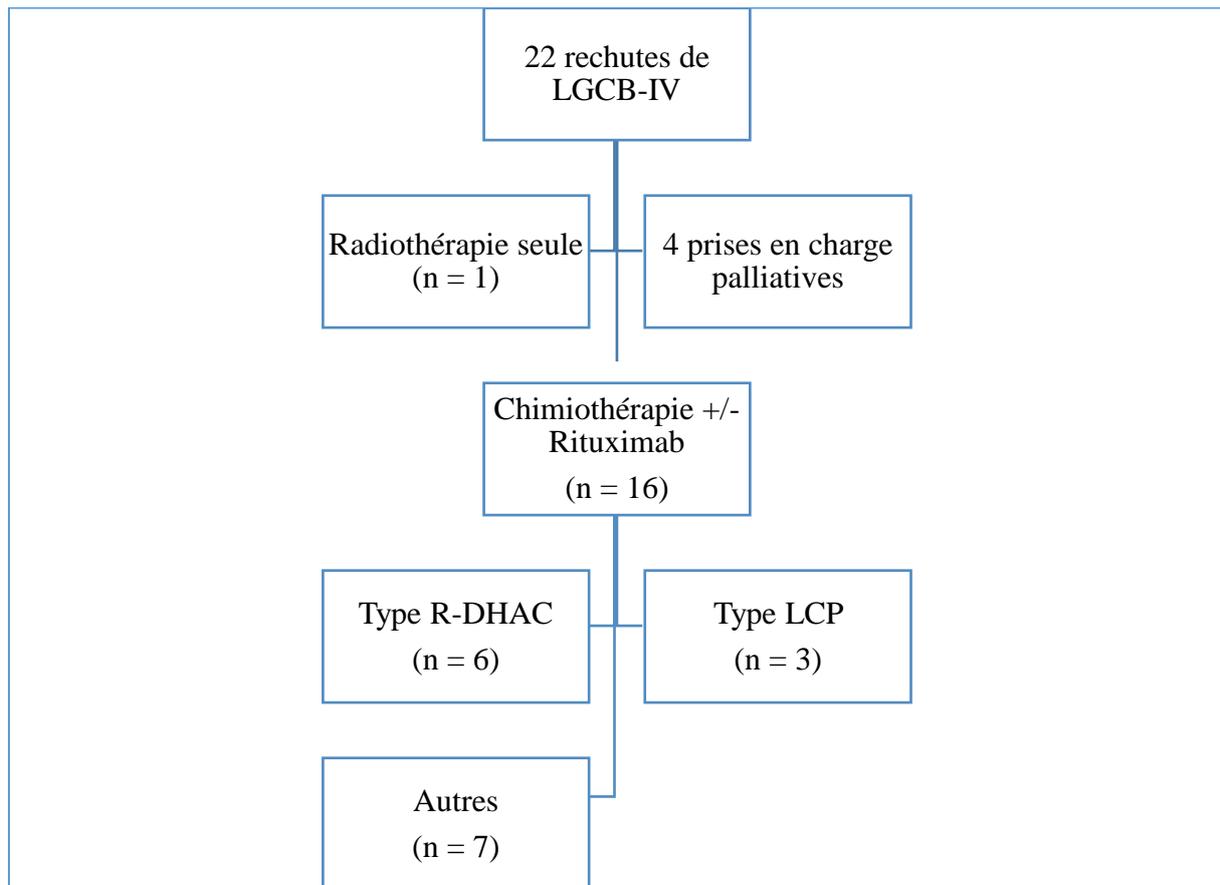
Une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée chez 6 patients en 2^{ème} ligne et 1 patient en 3^{ème} ligne thérapeutique. Leur conditionnement était un protocole de type BEAM pour 4 d'entre eux, une association Thiotepa/Busulfan/Endoxan pour 2 patients et une association BCNU/Melphalan dans 1 cas. A l'issue de ces traitements, chez ces 7 patients, il a été constaté une rechute, un décès non lié à la maladie (à 3 ans de la greffe) et 5 patients sont considérés en rémission complète à la date des dernières nouvelles.

Deux patients ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en rechute :

- un patient en 1^{ère} rechute, avec une séquence associant autogreffe puis allogreffe conditionnée selon le protocole LYMPHCORD, avant radiothérapie encéphalique de clôture
- le second en 2^{ème} rechute, après autogreffe en 1^{ère} rechute, conditionné selon le protocole ZEVALLO.

Ces 2 patients étaient vivants et en rémission complète à respectivement 24 et 27 mois de la fin de leur traitement.

Figure 10. Prise en charge thérapeutique en rechute (hors intensification)



Légende :

Traitement non disponible (n = 1)

LGCB-IV : lymphome à grandes cellules B intravasculaires

Type LCP (lymphome cérébral primitif): R-Aracytine/Méthotrexate, Méthotrexate

Type R-DHAC : R-DHAC, R-ESHAP, R-ASHAP

Autres: R-miniCHOP (n = 1), MACOP-B (n = 1), R-ICE (n = 1), R-GEMOX (n = 1), R-VID (n = 1), Endoxan (n = 1), Vinblastine (n = 1)

4.9. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques potentiels liés au patient évalués en analyse bivariée sont présentés dans le Tableau 5. On note ainsi que la présence d'une maladie auto-immune associée est le seul paramètre significativement associé à une SSP (hazard ratio (HR) 3.3 [1.4-7.8] ; p = 0.006) (Figure 11) et une SG défavorable (HR 2.9 [1.1-7.1] ; p = 0.02), le Performance status n'étant lui qu'associé à la survie globale de manière significative (HR 2.6 [1-6.6] ; p = 0.048).

Les caractéristiques du lymphome, qu'elles soient cliniques, biologiques ou histologiques, sont peu associées à la SSP ou à la SG (Tableau 6). Seul l'envahissement ganglionnaire au diagnostic a un impact significatif sur la survie (HR 2.6 [1.4-5.1] ; p = 0.004 pour la SSP, HR 2.9 [1.4-6] ; p = 0.005 pour la SG) (Figure 12). Cela reste significatif au sein de la population ayant reçu un

traitement par chimiothérapie (HR 2.5 [1.2-5.1] ; p = 0.015 pour la SSP, HR 2.7 [1.2-6.2] ; p = 0.02 pour la SG). Les atteintes osseuses ou abdominales semblent être associées à une SSP et une SG défavorable, sans pour autant atteindre la significativité sur l'ensemble de la cohorte. A noter que l'atteinte osseuse est significativement prédictive parmi les patients traités par chimiothérapie (HR 3.1 [1-9.1] ; p = 0.044 pour la SSP, HR 3.4 [1.1-10.3] ; p = 0.027 pour la SG).

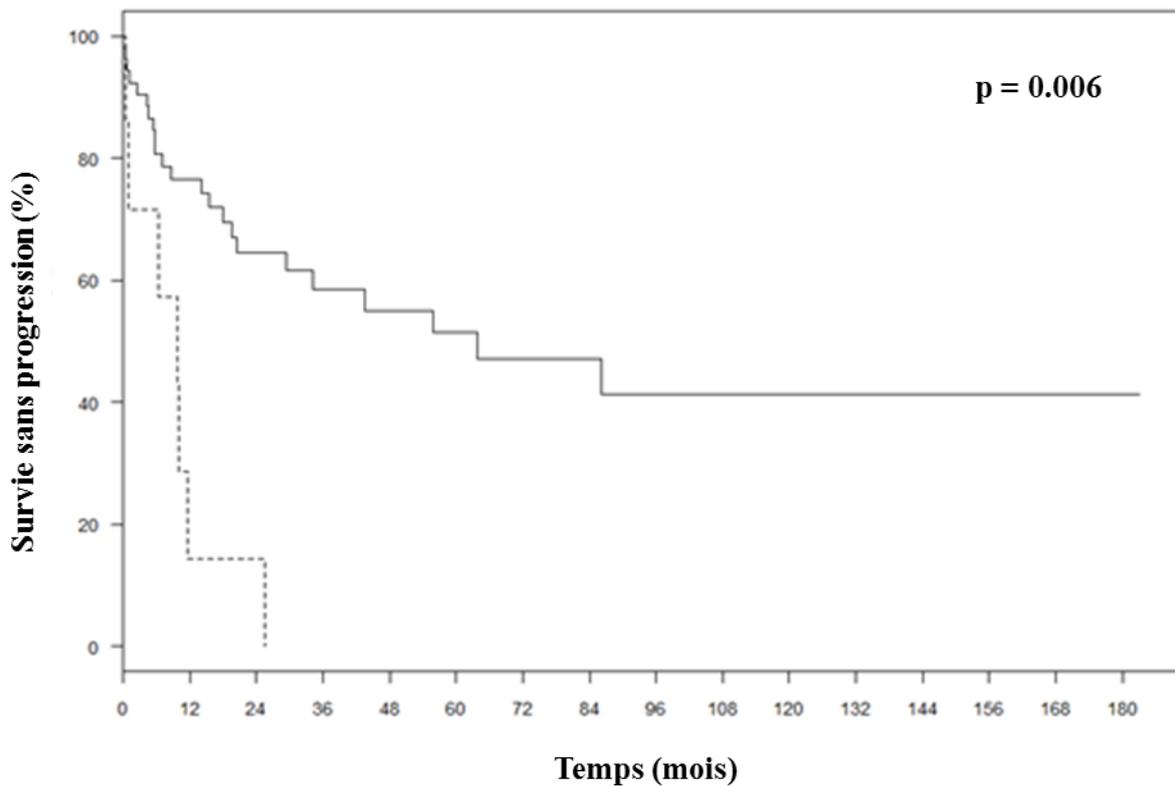
Tableau 5. Facteurs pronostiques liés au patient sur la SSP et la SG

	SSP médiane	HR	IC95%	p-value	SG médiane	HR	IC95%	p-value
Sexe								
Femme	29,4	1	référence		NA	1	référence	
Homme	34,2	0,8	[0.4-1.5]	0.49019	61,8	1	[0.5-2.2]	0.91946
Âge								
<70 ans	43,4	1	référence		NA	1	référence	
≥ 70 ans	25,4	1.3	[0.7-2.4]	0.49604	38	1,8	[0.9-3.7]	0.11741
Autre hémopathie								
Non	29,4	1	référence		63,8	1	référence	
Oui	25,4	1.5	[0.6-3.9]	0.404	38	0,9	[0.3-2.8]	0.80162
Maladie auto-immune								
Non	43,4	1	référence		68,9	1	référence	
Oui	9,9	3.3	[1.4-7.8]	0.00607	9,9	2,9	[1.1-7.1]	0.02399
Cancer solide								
Non	25,4	1	référence		63,8	1	référence	
Oui	29,4	0.8	[0.3-1.8]	0.56253	68,9	1	[0.4-2.3]	0.98579
Performans status								
0-1	NA	1	référence		NA	1	référence	
≥ 2	19,6	2.1	[0.9-4.7]	0.07924	60,2	2,6	[1-6.6]	0.0477

Légende : en gras : statistiquement significatif ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p-value : niveau de significativité ; NA : non atteinte

L'expression du CD5 en immunohistochimie ou le score IPI ne semblent pas être associés de manière importante au pronostic des LBGC-IV.

Figure 11. Survie sans progression en fonction de l'antécédent de maladie auto-immune



Légende : trait plein : absence ; trait pointillé : présence d'un antécédent de maladie auto-immune

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique (Tableau 7), le fait de recevoir un traitement par anthracyclines en 1^{ère} ligne est significativement associé à une amélioration de la SSP et de la SG. Un traitement par méthotrexate n'améliore pas de manière significative la SSP (Figure 13).

L'autogreffe de CSH en 1^{ère} ligne thérapeutique permet d'obtenir un bénéfice significatif sur la SSP ($p = 0.02$), en limite de significativité pour la SG ($p = 0.054$). L'autogreffe indépendamment de la ligne de thérapeutique est significativement prédictive de la SG ($p = 0.03$).

Tableau 6. Facteurs pronostiques liés au lymphome sur la SSP et la SG

	SSP médiane	HR	IC95%	p-value	SG médiane	HR	IC95%	p-value
Paramètres cliniques								
Signes généraux	62	1	[0.5-2]	0.99976	92.3	1	[0.5-2.2]	0.99261
Envahissement								
Neurologique	70	1	[0.5-2]	0.99612	88.1	0,9	[0.4-1.8]	0.69216
Cutané	48	1,3	[0.7-2.6]	0.43164	67.5	1,6	[0.8-3.4]	0.20895
Médullo-splénique	57.1	1,4	[0.7-2.7]	0.35168	86	1,2	[0.6-2.5]	0.63839
Pulmonaire	94.4	0,6	[0.2-1.8]	0.33074	107.9	0,5	[0.1-2.1]	0.35723
Rénal	58.4	1,1	[0.3-3.6]	0.89007	58.4	1,4	[0.4-4.6]	0.60442
Surrénal	49.4	1,7	[0.7-3.8]	0.23277	63.3	1,7	[0.7-4.3]	0.23215
Hépatique	52.7	1,3	[0.7-2.7]	0.43167	79.2	1	[0.5-2.4]	0.91428
Abdominal	46	1,9	[0.8-5]	0.16878	46	2,6	[1-6.8]	0.05421
Ganglionnaire	31.9	2,6	[1.4-5.1]	0.00445	41.1	2,9	[1.4-6]	0.00475
Osseux	14.5	2,2	[0.8-6.5]	0.13522	30.4	2,4	[0.8-7.1]	0.10052
Syndrome d'activation macrophagique	58.5	1,3	[0.7-2.5]	0.45621	78.4	1,1	[0.5-2.3]	0.76759
Paramètres biologiques								
Cellules anormales circulantes	59.2	1	[0.4-2.2]	0.9428	73.4	1	[0.4-2.5]	0.9911
Créatinine > 100µM	86.6	0,7	[0.2-1.7]	0.38838	85.8	0,9	[0.3-2.4]	0.80725
LDH > N	57.9	1,3	[0.5-3.2]	0.52771	94.7	1,3	[0.5-3.5]	0.54794
Paramètre histologique								
CD5+	63	1,9	[0.6-6.1]	0.25797	73.2	2,2	[0.6-7.6]	0.23203
Score pronostic								
IPI élevé (4-5)	61.5	1,4	[0.6-3.1]	0.42365	87.2	1,9	[0.8-5]	0.16951

Légende : en gras : statistiquement significatif ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p-value : niveau de significativité

Au sein du groupe de patients avec atteinte du système nerveux central, l'utilisation de méthotrexate en 1^{ère} ligne ne semble pas avoir d'impact sur la SSP (HR 0.9 [0.3-3.3] ; p = 0.906) et le bénéfice sur la SG n'atteint pas la significativité (HR 1.6 [0.3-8.3] ; p = 0.568).

Tableau 7. Facteurs pronostiques liés au traitement sur la SSP et la SG (parmi les patients ayant reçu un traitement)

	SSP médiane	HR	IC95%	p-value	SG médiane	HR	IC95%	p-value
Chimiothérapie*								
Non	0,5	1	référence		0,5	1	référence	
Oui	43,4	0,1	[0-0.2]	0	68,9	0	[0-0.1]	0
Anthracyclines en 1ère ligne								
Non	3,9	1	référence		7	1	référence	
Oui	63,8	0,1	[0-0.4]	0.00013	86,1	0,1	[0-0.3]	3E-05
R-CHOP en 1ère ligne								
Non	15,4	1	référence		9,9	1	référence	
Oui	63,8	0,6	[0.3-1.4]	0.24805	86,1	0,5	[0.2-1.3]	0.15692
Méthotrexate en 1ère ligne								
Non	55,8	1	référence		68,9	1	référence	
Oui	NA	0,9	[0.4-2.2]	0.88644	NA	1,1	[0.4-2.6]	0.87629
Prophylaxie SNC								
Non	20,4	1	référence		60,2	1	référence	
Oui	86,1	0,5	[0.2-1]	0.06575	NA	0,5	[0.2-1.1]	0.142
Autogreffe 1ère ligne								
Non	29,4	1	référence		63,8	1	référence	
Oui	NA	0	-	0.0203	NA	-	-	0.0539
Autogreffe								
Non					60,2	1	référence	
Oui						0,1	[0-0.8]	0.0347

Légende : * sur la cohorte entière ; en gras : statistiquement significatif ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p-value : niveau de significativité ; NA : non atteinte

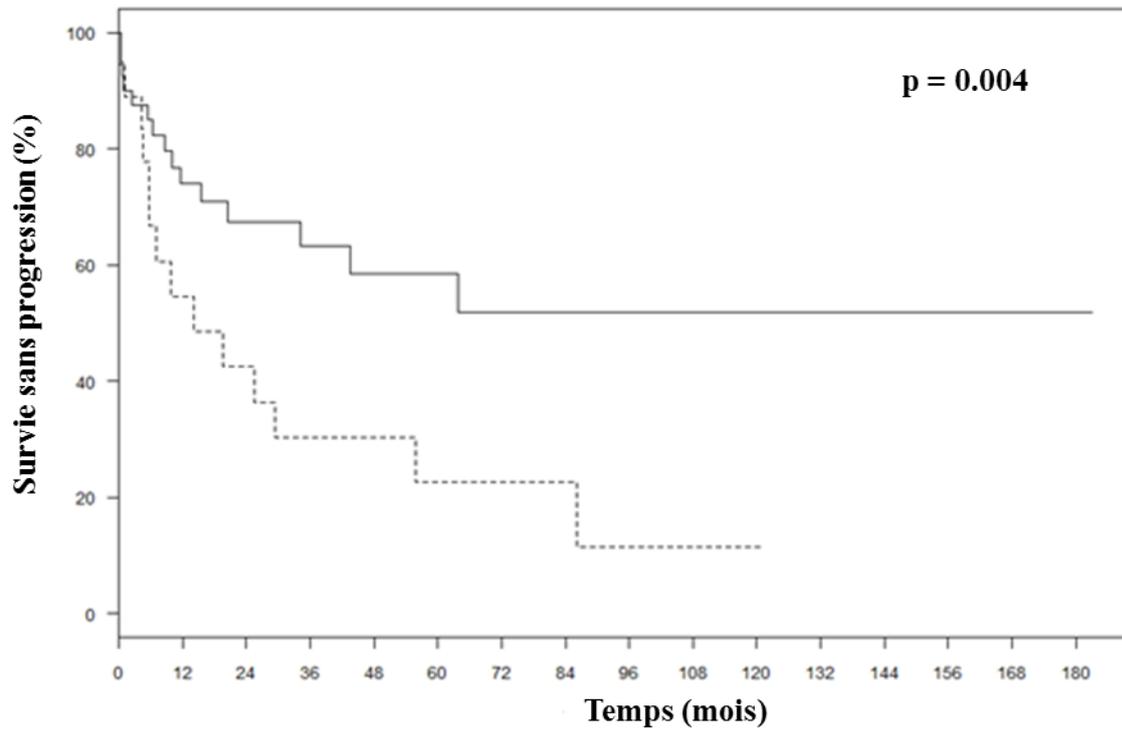
Les différents paramètres d'intérêt ont été évalués en analyse multivariée et les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Facteurs pronostiques sur la SSP et la SG en analyse multivariée (parmi les patients ayant reçu un traitement)

Variable	SSP			OS		
	HR ajusté	IC95%	p-value	HR ajusté	IC95%	p-value
Âge ≥ 70 ans	0,6	[0,2-1,4]	0,227	0,9	[0,4-2,3]	0,864
PS ≥ 2	1,6	[0,6-4,2]	0,386	2,2	[0,8-6,6]	0,1475
Atteinte ganglionnaire	4,8	[1,9-12,3]	<0,001	7,4	[2,5-22,1]	<0,001
Anthracyclines 1ère ligne	0,06	[0,02-0,2]	<0,0001	0,03	[0,01-0,1]	<0,0001

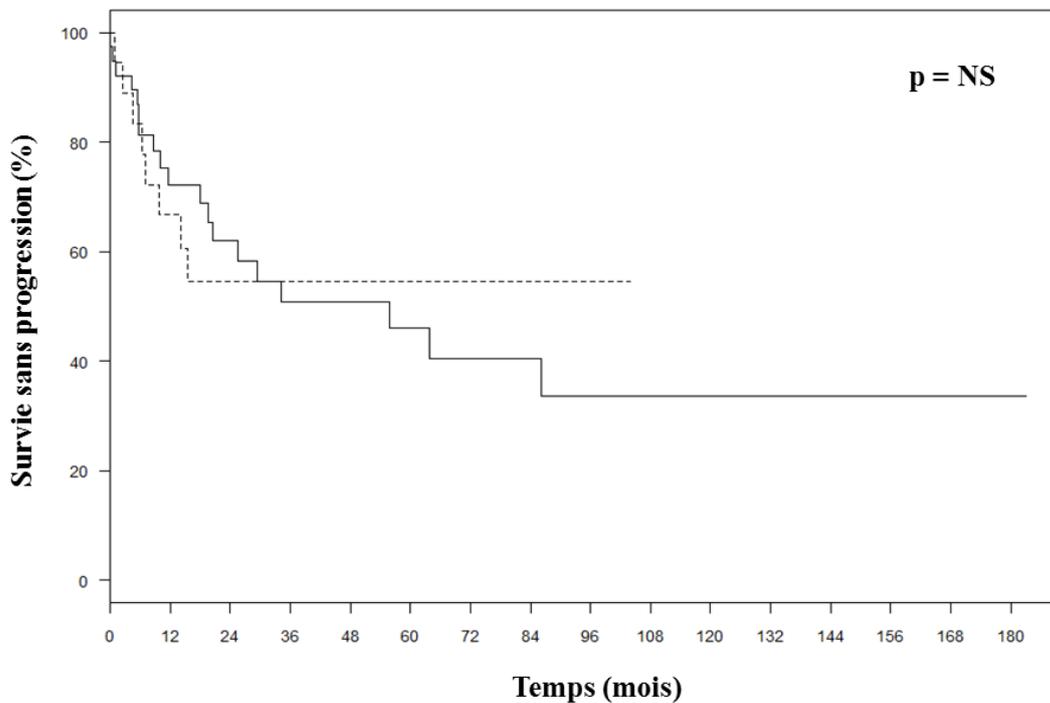
Légende : SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p-value : niveau de significativité, PS : Performance status

Figure 12. Survie sans progression en fonction de la présence d'un syndrome tumoral ganglionnaire



Légende : trait plein : absence ; trait pointillé : présence d'un syndrome tumoral ganglionnaire

Figure 13. Survie sans progression en fonction de l'administration de méthotrexate en 1^{ère} ligne thérapeutique



Légende : trait plein : absence ; trait pointillé : traitement par méthotrexate en 1^{ère} ligne

5. DISCUSSION

La faible incidence des LGCB-IV est bien illustrée par la pauvreté de la littérature sur le sujet, expliquant autant la méconnaissance de leur présentation et les difficultés diagnostiques qui en résultent, que l'absence de consensus sur leur prise en charge. Cette étude rétrospective multicentrique menée en France et recouvrant les cas depuis 2000 (à l'ère des immunopolychimiothérapies), a été réalisée dans le but d'en préciser les contours et d'en rapporter le pronostic actuel et les facteurs l'influençant. Les résultats présentés (caractéristiques cliniques des patients, du lymphome, données biologiques et histologiques, prise en charge thérapeutique avec données de survie et facteurs pronostiques) sur 65 patients impliquent ainsi la plus grande cohorte de patients européens jamais rapportée, mais également la plus importante traitée par l'association de chimiothérapie et rituximab (56 patients), tous continents confondus.

Ces travaux présentent naturellement les limites inhérentes aux études rétrospectives, avec la réalité de certaines données manquantes et le risque de biais de sélection d'une certaine population de LGCB-IV. Les données collectées l'étaient en partie par des investigateurs locaux, permettant également une possible variation dans le recueil de celles-ci. De plus, l'effectif de l'étude ne permet pas une puissance statistique importante, limitant l'éventuelle mise en évidence de facteurs pronostiques.

Cependant, le caractère rare de cette hémopathie rend difficile la tenue d'études prospectives et de fait, malgré les recommandations du groupe de travail de l'IELSG sur les LGCB-IV, aucune étude prospective n'a été rapportée à ce jour.(5) Le recueil multicentrique de notre étude a par ailleurs permis de constituer une cohorte notable pour cette pathologie (n = 65) sur une période homogène en termes de prise en charge thérapeutique (utilisation de l'association rituximab – chimiothérapie dans 56 cas) conduisant à une relative robustesse des résultats. Par comparaison, les 2 publications européennes sous l'égide de l'IELSG, rapportées par Ferreri *et al.* en 2004, analysaient une même population de 38 cas, dont 8 post-mortem et seulement 22 traités par chimiothérapie.(11,30) En Asie, 2 études ont également portées sur des effectifs conséquents, partageant des patients communs : l'étude de Murase *et al.*, orientée sur la description clinico-pathologique de 96 cas, et l'étude de Shimada *et al.*, publiée en 2008, qui analysait le devenir de 106 patients tous traités par chimiothérapie, dont 49 en association avec du rituximab.(10,31) L'origine géographique reste cependant un élément important à prendre en compte, au vu des différences possibles de présentations.(12)

Les cas de LGCB-IV ont été principalement identifiés via les bases de données des services d'anatomo-pathologie, limitant le risque de biais de sélection des cas et de surestimation des données de survie de ces patients, notamment au vu des retards diagnostiques classiquement décrits dans cette pathologie.(46) Le recueil des données clinico-biologiques de l'étude était partiellement détaché aux investigateurs locaux des 23 centres, mais l'utilisation d'une grille de recueil aux items précis et fermés avec menus déroulants) permettait une standardisation de ce recueil.

L'ensemble des résultats originaux révélés par notre étude sont ici discutés au regard de l'ensemble des données de la littérature disponible à ce jour.

5.1. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic

Dans notre étude, le sex-ratio est relativement équilibré, avec une discrète prédominance masculine, comme dans les principales séries publiées de LGCB-IV (Tableau 9) ou pour les lymphomes B diffus à grandes cellules sans autres spécificités (LDGCB « NOS »).(4,92,93) L'âge médian de 69 ans est également comparable aux séries rapportées (Tableau 9) entre 67 et 70 ans.

5.1.1. Impact du terrain sous-jacent

A plusieurs reprises des cas de LGCB-IV ont été rapportés associé à d'autres types de lymphomes B non-hodgkinien de bas grade ou des LDGCB « NOS » antérieurs ou concomitants.(14,17–19) Dans notre série, 7 patients (11%) présentaient un antécédent d'hémopathie maligne au diagnostic, dont 4 des lymphomes à cellules B. Il s'agissait de 2 LDGCB « NOS » traités plusieurs années auparavant, un lymphome B épidermotrope et une leucémie lymphoïde chronique.

De plus, un antécédent de cancer non hématologique était retrouvé chez 13 patients, portant à 31% les antécédents de pathologie maligne au sein de cette population. Une telle proportion n'a jamais été décrite, les publications européennes faisant état de 16 à 18% d'antécédents de malignité (hématologique ou non) dans leurs séries.(14,15)

Ceci n'est pourtant pas lié aux terrains d'immunodépression sous-jacents décrits dans d'autres types de lymphomes de haut grade, notamment aucune transplantation ni infection par le VIH ne sont rapportées dans notre série.

Tableau 9. Caractéristiques des LGCB-IV de l'étude comparées aux principales séries publiées (6,13,14,16)

	Population de l'étude	Ferreri (2004)	Murase (2007)	Brunet (2017)
Effectif Population	65 européenne	38 européenne	96 asiatique	29 nord-américaine
Age médian (ans)	69	70	67	67
Sexe masculin ; n (%)	35 (54)	18 (47)	50 (52)	16 (55)
Signes généraux ; n (%)	44 (69)	21 (55)	73 (76)	29 (100)
Site atteint				
Médullaire ; n (%)	34 (52)*	14 (37)	67 (75)	8 (27,6)
Neurologique ; n (%)	25 (39)	15 (39)	26 (27)	22 (76)
Ganglionnaire ; n (%)	22 (34)	4 (11)	- (11)	7 (24)
Cutanée ; n (%)	21 (33)	15 (39)	14 (15)	5 (17)
Hépatique ; n (%)	17 (27)	10 (26)	53 (55)	4 (14)
Splénique ; n (%)	-	10 (26)	64 (67)	13 (45)
Système endocrinien ; n (%)	13 (20)	6 (16)	3 (3)	7 (24)
Cellules tumorales circulantes ; n (%)	11 (18)	2 (5)	23 (24)	-
Hémophagocytose médullaire ; n (%)	19 (36)	0 (0)	54 (61)	2 (7)
Anémie <10g/dL ; n (%)	33 (53)	24 (63)**	63 (66)°	27 (93)**
Thrombopénie < 100 G/L ; n (%)	22 (35)	11 (29)**	56 (58)	15 (52)**
LDH > N ; n (%)	53 (83)	25 (66)	89 (93)	28 (97)
Stade IV ; n (%)	64 (100)	- (76)	87 (91)°°	29 (100)
IPI élevé (4-5)	34 (64)	16 (42)	72 (75)	29 (100)

* Médullo-splénique ; ** Anémie < 12g/dL et thrombopénie < 150 G/L ; ° Anémie < 11 g/dL ; °° Stade III-IV

Néanmoins, la présence d'un antécédent de maladie auto-immune est relevée au diagnostic chez 7 patients (11%). L'étude de Murase *et al.* rapportait d'ailleurs des stigmates d'auto-immunité (anticorps anti-nucléaires, test de Coombs direct positif, etc.) dans environ 20% des cas.(13) Dans notre étude, ces patients ont un pronostic sombre, avec une survie médiane inférieure à 10 mois. La présence d'une maladie auto-immune est un facteur pronostique significatif de la SG en analyse bivariée (hazard ratio 2,9), l'analyse multivariée n'étant pas réalisable du fait de l'effectif. Parmi ces 7 patients, un seul est vivant et en rémission complète à la date de l'analyse, après allogreffe de cellules souches, et 2 patients étaient en progression de leur maladie à l'issue de la 1^{ère} ligne de traitement. Pour les 4 autres, des toxicités (choc septique, insuffisance rénale)

ont conduit à l'adaptation du traitement voire au décès chez 3 d'entre eux (SDRA, choc septique, arrêt cardio-respiratoire sans étiologie retrouvée). Une telle toxicité est vraisemblablement responsable du caractère péjoratif du terrain auto-immun, qu'elle soit liée à la pathologie elle-même ou aux traitements immunosuppresseurs éventuels.

5.1.2. Variantes géographiques

Notre description de la présentation clinique des LGCB-IV au diagnostic révèle certaines caractéristiques antérieurement décrites, comme la fréquence des signes généraux (69%), de l'altération de l'état général (AEG) (Performance status (PS) ≥ 2 dans 68% des cas), de l'envahissement d'organe classé stade IV selon la classification d'Ann Arbor (100%) (Annexe 7) ou encore d'un score IPI élevé au diagnostic (64%).(4)

Néanmoins, il se dégage des éléments qui s'éloignent des séries antérieures et des descriptions communément admises. Dans notre étude, l'origine géographique des patients de notre étude n'étant pas spécifiquement référencée, il n'a été notifié une origine asiatique (chinoise) que chez un seul patient. Ainsi, si les atteintes neurologiques et cutanées sont en effet fréquentes au sein de notre série (dans respectivement 39 et 33% des cas), la présence d'une hémophagocytose est décrite dans 36% des prélèvements médullaires et un syndrome d'activation macrophagique considéré significatif chez 41% des patients. De plus, près de deux tiers des patients (64%) présentent une cytopénie marquée (anémie $< 10\text{g/dL}$ ou thrombopénie $< 100\text{ G/L}$) au diagnostic et une bicytopenie chez 24% d'entre eux.

Ce constat bouscule la dichotomie relativement nette de l'étude de Ferreri *et al.* qui, compilant différentes séries européennes et asiatiques, ne retrouvait aucune hémophagocytose tissulaire parmi les 50 patients « occidentaux » mais sa présence chez 44% des 87 patients japonais et 19% des 36 patients asiatiques non-japonais.(15) Quelques cas isolés d'hémophagocytose ont cependant déjà été rapportés chez des patients européens d'origine, mais de manière relativement sporadique.(21,94–97)

Dans la description de ces deux variantes géographiques, les atteintes du SNC sont bien rapportées comme fréquentes dans les formes occidentales.(4,15) Elles sont néanmoins fréquemment présentes chez les patients asiatiques, comme l'a démontré depuis la méta-analyse de Fonkem *et al.* publiée en 2016 et révélant 42% d'atteintes du SNC chez 654 patients atteints de LGCB-IV et spécifiquement 27% chez les patients asiatiques.(24)

Il reste donc l'atteinte cutanée comme pouvant significativement différer en fonction de l'origine géographique. Nos résultats semblent aller dans ce sens, dans la mesure où

l'envahissement cutané concerne un tiers des patients, une proportion comparable aux 39% rapportés dans l'étude occidentale de Ferreri *et al.* et sensiblement plus élevée que dans l'étude de Murase *et al.* sur une population asiatique (15%). Mais l'étude de Brunet *et al.* portant sur une population non-asiatique (nord-américaine) ne retrouvait que 17% d'atteintes cutanées (Tableau 9).

L'ensemble de ces éléments révèle la difficulté de définition des différentes variantes géographiques, pourtant rapportées comme les principales présentations cliniques des LGCB-IV.

5.1.3. Forme « cutanée exclusive »

Une autre présentation particulière de LGCB-IV est la forme dite « cutanée exclusive», survenant quasi-spécifiquement chez des femmes occidentales, plus jeunes et en meilleur état général que les autres patients atteints de LGCB-IV.(4,14) Notre étude retrouvait 5 patients présentant une atteinte cutanée exclusive (3 femmes et 2 hommes ; âgés de 62 à 83 ans). Ils ont tous reçu un traitement par chimiothérapie (anthracyclines pour 4, R-DHAOx pour 1) avec des résultats mitigés (un décès précoce dans un contexte de SDRA, une rechute tardive cutanéoganglionnaire). Les caractéristiques de la forme « cutanée exclusive » antérieurement décrite ne sont pas retrouvées donc dans notre étude. De même, pourtant classiquement décrite dans les populations non-asiatiques, elle n'était retrouvée chez aucun des 29 patients nord-américains de l'étude de Brunet *et al.*(16)

5.1.4. Syndrome tumoral ganglionnaire

De plus, une des spécificités des LGCB-IV est l'habituel respect du système lymphatique et l'absence de syndrome tumoral ganglionnaire clinico-radiologique.(4,5) On notera dans cette série d'une part la fréquence significative d'atteinte ganglionnaire (clinico-radiologique, sans précision) dans 34% des cas, d'autre part sa valeur pronostique péjorative majeure sur la SSP et la SG, confirmée en analyse multivariée (HR ajusté = 7.4 ; $p < 0,001$ pour la SG) et indépendamment des autres stigmates de syndrome d'activation macrophagique comme l'hémophagocytose. En dehors de la série nord-américaine récemment publiée par Brunet *et al.* retrouvant 7 atteintes ganglionnaires parmi 29 patients (24%), la présence d'un syndrome tumoral est minoritaire dans les principales séries (Tableau 9) et n'a jamais été rapportée comme un facteur pronostique. Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure connaissance de cette entité avec recherche précoce d'atteinte systémique en cas d'atteinte neurologique suspecte (un tiers des atteintes neurologiques est accompagné d'un syndrome tumoral) ou encore par l'apport de la TEP dans le bilan au diagnostic (détaillé ci-dessous).

5.1.5. Atteinte du système endocrinien

Notre série révèle un envahissement d'un organe du système endocrine chez 13 patients, soit 20% des cas, avec une nette prédominance des atteintes surrenaliennes chez 10 patients (16%), ainsi que des atteintes hypophysaires (3%) et testiculaires (1%). Ce tropisme spécifique des LGCB-IV pour le système endocrine, particulièrement les surrénales ou l'hypophyse, a fait l'objet de multiples descriptions de cas cliniques et était notamment décrit dans les séries de Ferreri *et al.* et de Brunet *et al.* (Tableau 9). (14,16) Récemment, une étude expérimentale a utilisé des modèles de xénogreffe de cellules de LGCB-IV de patients chez des souris immunodéprimées et démontré que les injections répétées de cellules lymphomateuses issues de la glande surrénale d'une souris n°1 (greffée avec des cellules primaires médullaires de LGCB-IV de patients) dans une souris n°2 conduisaient au développement d'une tumeur essentiellement surrenalienne. (98) Ce constat appuierait l'hypothèse d'une sélection clonale ou d'une évolution spécifique à l'occasion de l'envahissement d'un organe. La fréquence de ce type d'envahissement est notable sur un plan clinique par la nécessité d'un bilan d'extension minutieux et dirigé, ainsi que le risque de méconnaissance d'« incidentalomes » radiologiques ou de tableaux d'insuffisance endocrinienne au diagnostic d'un LGCB-IV. (99)

L'ensemble de ces éléments clinico-biologiques précise ou questionne sur les mécanismes et présentations de cette entité de LGCB-IV, nécessaire à définir pour une meilleure prise en charge diagnostique et une intervention thérapeutique plus précoce.

5.2. Bilan d'évaluation au diagnostic

Par leur présentation polymorphe et leur absence de syndrome tumoral dans une majorité des cas, les LGCB-IV sont un véritable enjeu d'un point de vue diagnostique, d'autant que leur évolution est rapidement progressive avec mise en jeu du pronostic vital. Malgré les descriptions permettant une meilleure connaissance de cette entité, il persiste un retard fréquent dans l'établissement du diagnostic et donc l'initiation de la chimiothérapie, en dépit des recommandations pour le bilan d'évaluation suggéré par la conférence de consensus de l'IELSG. Il en résulte le développement de certaines stratégies ou de scores diagnostiques multiparamétriques clinico-biologiques. (5,46,100)

Dans cette série de 65 patients, le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CTAP) au diagnostic s'est révélé normal dans 39% des cas. Une TEP-18FDG était réalisée chez 36 patients au diagnostic mais s'avérait normale chez 12 d'entre eux (33%). En cas d'anomalies

hypermétaboliques considérées pathologiques, une biopsie du site concerné a confirmé le diagnostic de LGCB-IV dans 42% des cas. De plus, chez 6 patients (17%), la TEP-18FDG était positive alors que le scanner CTAP était normal. Ces éléments peuvent appuyer l'utilisation de la TEP au diagnostic de LGCB-IV. Il existe cependant de nombreux cas de faux-négatifs rapportés, possiblement lié au faible envahissement tumoral, ne permettant pas de s'appuyer uniquement sur cette imagerie métabolique et justifiant la prudence dans l'interprétation de ses résultats.(101–103)

Une biopsie de moelle osseuse a été réalisée chez plus de 80% des patients de notre étude, révélant un envahissement lymphomateux dans 45% des cas et posant le diagnostic dans la moitié de ces cas. La fréquence des atteintes médullaires (jusqu'à 75% des cas dans l'étude de Murase *et al.*) justifie la réalisation systématique de ce prélèvement en cas de suspicion diagnostique de LGCB-IV, et même sa répétition en cas de négativité initiale, permettant parfois l'établissement du diagnostic.(5,13,104)

De même, sur les 25 biopsies de lésions cutanées dans cette étude, 19 ont révélé un envahissement intravasculaire, parmi lesquelles 16 ont pu conduire au diagnostic. 7 biopsies ont également été réalisées « à l'aveugle » (ou « random biopsy »), mettant en évidence un envahissement lymphomateux dans 3 cas, établissant le diagnostic chez 1 patient. En effet, si l'apport de la biopsie cutanée orientée par une ou des lésions cutanées n'est plus à démontrer (consensus IELSG), ce sont ces biopsies « à l'aveugle » qui ont démontré leur rentabilité diagnostique dans des cas de fièvre nue ou de signes généraux sans cibles clinico-radiologiques.(37,100)

La normalité des examens radiologiques standards, la multiplicité des sites potentiellement envahis et parfois les difficultés d'accessibilité doivent ainsi faire réaliser en cas de suspicion clinique de LGCB-IV un ensemble d'examens complémentaires systématiques le plus exhaustif possible, parfois répétés, afin de conduire au diagnostic de certitude et à l'instauration d'un traitement précoce.

5.3. Données histopathologiques

L'analyse immunohistochimique réalisée sur les prélèvements tissulaires dans notre étude semble concordante avec les données de références citées par l'OMS et issues de l'étude de Murase *et al.*, décrivant les cellules de LGCB-IV comme exprimant des marqueurs B, avec co-

expression du CD5 et du CD10 dans respectivement 38% et 13% des cas.(4,13) L'expression d'IRF4/MUM1 y est rapportée pour la quasi-totalité des cas négatif pour le CD10.

5.3.1. Origine cellulaire

L'origine lymphocytaire B de la prolifération lymphomateuse était systématiquement retrouvée avec une expression constante du CD20 sur l'ensemble des 60 prélèvements analysés, alors que l'origine cellulaire selon l'algorithme de Hans (Annexe 3) était majoritairement non centro-germinative (24/28 ; 86%), avec une rare expression du CD10 (3/28 ; 11%). Cette différence de répartition de l'origine cellulaire des LGCB-IV, avec une forte prédominance du phénotype « non-GC », était bien soulignée par l'étude de Murase *et al.*, mais les données chez des patients non-asiatiques sont pauvres.(13) En 2001, l'étude de Yegappan *et al.* chez des patients américains révélait une expression du CD10 sur 4 des 18 prélèvements analysés et très récemment l'étude nord-américaine de Brunet *et al.* ne retrouvait cette positivité que sur un seul prélèvement sur 18.(16,54) Notre série est à notre connaissance la seule en Europe à confirmer cette prédominance de phénotypes « non-GC », mais la faible représentation des patients au phénotype « GC » (3 sur 28) ne nous permet pas d'évaluer l'éventuel impact pronostique de celui-ci.

Toutefois, les algorithmes immunohistochimiques déterminant ce statut « GC/non-GC » sont imparfaits et ne permettent pas d'orienter une décision thérapeutique en routine.(78) Ainsi, la caractérisation moléculaire au diagnostic des LDGCB « NOS » tend aujourd'hui à devenir une réalité en routine, d'une part pour l'identification la plus précise de la « cellule d'origine » guidant la mise en place de traitements adaptés aux différents sous-types, d'autre part pour la mise en évidence de mutations somatiques récurrentes comme autant de cibles thérapeutiques potentielles (EZH2, BCL2, ...).(105,106) Ces techniques se développent, comme la technologie NanoString® ou la RT-MLPA (Reverse Transcriptase - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Assay), afin de répondre aux impératifs de la réalisation quotidienne, en termes de coût et de rapidité de traitement.(107,108) La rareté des cellules tumorales sur échantillons biopsiques au diagnostic de LGCB-IV interroge sur la faisabilité de telles techniques dans cette situation.

5.3.2. Expression du CD5

Notre étude retrouve une expression du CD5 positive sur 14 des 27 échantillons testés (52%), ce qui est supérieur aux 38% de l'étude japonaise de Murase *et al.* et confirme l'incidence plus élevée de l'expression du CD5 chez les LGCB-IV que les LDGCB « NOS ».(13,51,52)

De même que dans l'étude japonaise, la positivité du CD5 ne ressort pas comme un facteur pronostic significatif de la SSP ou de la SG en analyse univariée (HR 1.9 [IC95% 0.6-6.1], p = 0.26 pour la SSP ; HR 2.2 [IC95% 0.6-7.6], p = 0.23 pour la SG) et ce malgré une médiane de SG de 14 mois chez les 14 patients CD5+.

5.3.3. Expression de BCL2

Au-delà de l'origine cellulaire ou de l'expression du CD5, l'analyse phénotypique dans cette série a révélé une expression de BCL2 dans 83% des cas (20 échantillons sur 24), confirmant sa fréquente expression par les LBGC-IV.

Concernant la protéine MYC, 4 des 6 échantillons testés en révélaient une forte expression dans notre étude, sans précision sur le pourcentage de cellules concernées. Ces éléments ne permettent pas de confirmer la présence ou non d'hyperexpression de MYC ou par extension la proportion de « double expresseur » MYC et BCL2, décrit comme de mauvais pronostic de manière indépendante parmi les LDGCB « NOS ».(109)

Mais indépendamment de la dérégulation de MYC, une récente étude publiée par Tsuyama *et al.*, portant sur 456 patients atteints de LDGCB « NOS » traités par R-CHOP, réaffirme le caractère défavorable de l'hyperexpression de BCL2 en immunohistochimie, redéfinissant des critères de positivité semi-quantitatifs, indépendamment de l'IPI ou de l'origine cellulaire.(110) Ces résultats sont d'autant plus intéressants avec le développement ces dernières années de molécules « BH3-mimétiques » ciblant la protéine BCL2, comme le vénétoclax.(111) Une étude publiée en 2017 par Davids *et al.* rapporte les résultats du premier essai clinique de phase I évaluant le venetoclax dans les lymphomes non-hodgkiniens et souligne une tolérance correcte et un activité en monothérapie.(112) La sensibilité *in vitro* au venetoclax a par ailleurs été décrite par différentes études comme corrélée au niveau d'expression de BCL2.(111,113)

Ces données d'immunohistochimie répondent dans une certaine mesure aux questions définies comme prioritaires dans les LGCB-IV lors de la conférence de consensus de l'IELSG, à savoir de préciser le phénotype, notamment lié à l'origine cellulaire et l'expression du CD5, des populations occidentales.(5) De plus, malgré son absence des publications de référence (OMS 2008 et IELSG), l'importante expression de BCL2 en immunohistochimie pourrait se révéler un facteur clé de l'évolution clinique des LGCB-IV et éventuellement permettre de guider le développement de stratégies thérapeutiques ciblées. (4,5)

5.4. Prise en charge thérapeutique des LGCB-IV

Les résultats de survie et d'analyses pronostiques des principales séries de patients traités par chimiothérapie sont repris dans le Tableau 10.

5.4.1. Efficacité et tolérance du traitement de première ligne

Dans notre étude, parmi les 53 patients évaluable traités par chimiothérapie et/ou rituximab, le taux de réponse complète était de 81%, allant jusqu'à 87% pour les patients traités par R-CHOP (sans ou avec méthotrexate). Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux des groupes « rituximab – chimiothérapie » des études de Shimada *et al.* et Ferreri *et al.*, avec des taux de réponse complète respectivement de 82% et 90%.(71,72) Dans le cas des LDGCB « NOS », les données d'efficacité à l'issue d'un traitement par R-CHOP font état de taux de réponse globale de 88 à 91% (Cunningham *et al.*), voire 75 à 82% pour des sujets âgés de plus de soixante ans (Pfreundschuh *et al.*).(92,114) Les taux de réponse complète semblent inférieurs pour les LDGCB, entre 58 à 78%, ce qui s'explique par la faible masse tumorale initiale et la rareté des formes avec forte masse tumorale (ou « Bulky ») des LGCB-IV.

Aucune complication sévère liée au rituximab n'a conduit à l'arrêt définitif de ce traitement, comme cela a pu être rapporté dans des populations asiatiques on non de LGCB-IV.(67,73) La fréquence des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) de 37% se révèle inférieure à celle rapportée dans l'étude de Cunningham *et al.* (54 à 71% de toxicité de grade III-IV), révélant possiblement les biais de recueil de notre étude rétrospective. Cependant, le taux de complications infectieuses sévère de 20% dans notre étude est comparable à celui rapporté dans cette étude (23 – 34%). De même, le taux de décès pendant la prise en charge initiale, qu'ils soient liés au traitement ou de nature indéterminée (progressions exclues), est comparable avec environ 8% des patients traités dans notre série, contre 6 à 8% des 1080 patients de l'étude de Pfreundschuh *et al.*(114)

Tableau 10. Données de survie des principales études de LGCB-IV traités par chimiothérapie

Etude (*)	Patients (**)	Population	Type de chimiothérapie (nombre de patients traités)	SSP à 3 ans (%)	SG à 3 ans (%)	Facteurs pronostiques identifiés
Ferreri (Br J Haematol 2004)	30	occidentale	anthracycline (19)	27	32	variante "cutanée exclusive", PS < 2, stade IE
Murase (Blood 2007)	79	orientale	anthracycline (62)	-	27	âge < 60ans, plaquettes >100G/L, anthracyclines
Shimada (J Clin Oncol 2008)	106	orientale	chimiothérapie (57) vs R - chimiothérapie (49)	27 (2 ans) 56 (2 ans)	46 (2 ans) 66 (2 ans)	créatinine > 15mg/L, rituximab
Ferreri (Br J Haematol 2008)	30	occidentale	chimiothérapie (20) vs R - chimiothérapie (10)	35 89	38 89	rituximab
Ferreri (J Clin Oncol 2008)	33	occidentale	R - chimiothérapie (31)	-	81°	-
Hong (Acta Haem 2014)	20	orientale	CHOP(8) vs R-CHOP (12)	- -	25 71,4	aucune en analyse multivariée
Brunet (Medicine 2017)	23	nord-américaine	R-CHOP (15)	64,2 (traités)	47,4 (cohorte)	-

Légende: (*) Premier auteur, journal et année de publication ; (**) Diagnostics ante-mortem avec données de survie; ° : 33 patients dont 2 patients traités par rituximab seul ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; PS : performans status ; vs : versus ; R : rituximab

5.4.2. Pronostic des patients atteints de LGCB-IV

En ce qui concerne les données de survie des patients atteints de LGCB-IV, le Tableau 10 rend bien compte des disparités des résultats selon les études et de la difficulté de dégager de la littérature un pronostic pour les patients atteints d'un LGCB-IV à l'ère de l'immuno-chimiothérapie. Avec une SSP à 2 ans de 53% et une SG à 2 ans de 61% pour la cohorte entière (65 patients, traités ou non), et une SSP à 2 ans de 65% et une SG à 2 ans de 76% dans le groupe des patients traités par R-CHOP, notre étude retrouve des résultats concordants avec l'étude de Shimada *et al.* (SSP à 2 ans de 56%, SG à 2 ans de 66%) sur la plus grande cohorte de LGCB-IV traités par R-chimiothérapie (49 patients) jusqu'à la nôtre.

Comparativement, Coiffier *et al.* rapportaient en 2002 chez des patients de plus de 60 ans traités par R-CHOP des taux de SSP de 57% et de SG de 70% à 2 ans. Dans cette population âgée, Pfreundschuh *et al.* en 2008 puis Delarue *et al.* en 2013 décrivaient respectivement des taux de SSP de 66% et 56-60% et de SG de 78% et de 69-72% à 3 ans.(61,114,115) En 2013,

Cunningham *et al.* publiaient une étude sur 1080 patients traités par R-CHOP, avec une médiane d'âge de 61 ans, et rapportaient une SSP à 2 ans de 75% avec une SG de 81-83%.(92) Ces résultats sont cependant ceux de patients non seulement tous traités par R-CHOP, mais également inclus dans des essais cliniques qui excluaient notamment le patient au Performance status > 2. Par analogie, 45% des patients de notre étude en seraient exclus.

Les données de survie de populations de patients atteints de LDGCB plus proches de la « vie réelle » sont issues d'études de registres européens. Mounier *et al.* rapportaient en 2015 une SG à 5 ans de 50% en Europe centrale (France, Allemagne, Pays-Bas et Suisse) entre 2002 et 2004. Dans notre étude, la SG à 5 ans est estimée à 59%, sur 26 patients encore analysables.

Ces résultats contrastés sont également éclairés par l'étude du registre américain « SEER » publiée par Rajyaguru *et al.* en 2017. Celle-ci a pu identifier 344 patients avec LGCB-IV entre 2000 et 2013 et décrire dans cette population une SG à 3 et 5 ans de respectivement 52% et 46%. Ces résultats étaient comparés à ceux d'une cohorte de LDGCB « NOS » avec utilisation d'un score de propension basé sur des facteurs comme l'âge, l'origine ethnique, les comorbidités ou encore l'utilisation de chimiothérapie. De manière intéressante, les données de survie à 3 et 5 ans étaient strictement superposables.(8)

L'ensemble de ces données vient modérer la vision classiquement admise du pronostic défavorable des LGCB-IV au sein des lymphomes de haut-grade. La comparaison des résultats de survie chez les LGCB-IV aux données disponibles pour les LDGCB « NOS », qu'elles soient issues de registres ou d'essais cliniques, est difficile et potentiellement biaisée par les caractéristiques cliniques au diagnostic des lymphomes intravasculaires, comme l'altération de l'état général ou la fréquence des atteintes cérébrales.

5.4.3. Spécificités des atteintes cérébrales

Les atteintes cérébrales sont décrites comme fréquentes dans les LGCB-IV et représentent en effet 39% des patients de cette série. Cependant, leur valeur pronostique et l'impact thérapeutique sont mal définis, au vu notamment des données extrêmement sporadiques sur l'utilisation du méthotrexate.(24,75)

Tout comme les séries japonaises de Murase *et al.* en 2007 et de Shimada *et al.* en 2008, notre étude ne retrouve comme significativement défavorable la présence d'un envahissement neurologique (hazard ratio 1 [IC95% 0.5-2] ; p = 0.996 pour la SSP).(13,71). Sur l'ensemble de la cohorte, 18 patients ont reçus du méthotrexate à forte dose en première ligne thérapeutique, soit 30% des patients traités. Parmi eux, 13 patients présentaient une atteinte du SNC. Les

résultats en fin de première ligne étaient mitigés, avec 7 patients en réponse complète, 2 maladies stables, 2 progressions et 2 décès précoces. A noter que 12 d'entre eux avaient également reçu un traitement par anthracyclines. Au sein du groupe de patients avec atteinte du système nerveux central, notre étude ne retrouve donc pas d'impact significatif de l'utilisation de méthotrexate en 1^{ère} ligne sur la SSP (HR 0.9 [0.3-3.3] ; p = 0.906) comme sur la SG (HR 1.6 [0.3-8.3] ; p = 0.568).

Un autre enjeu dans la prise en charge des LGCB-IV semble également être la prévention des rechutes neuro-méningées. Le risque de ces rechutes dans les LDGCB « NOS » est estimé à environ 5% des cas (77) L'étude de Shimada *et al.* de 2010 décrivait chez 82 patients sans atteinte du SNC au diagnostic un risque de rechute/progression au niveau méningé de 20%, survenant en médiane 10 mois après le diagnostic. De plus, près d'un tiers d'entre elles sont survenues en cours de traitement de 1^{ère} ligne. L'adjonction du rituximab ne diminuait pas le risque de rechute dans le SNC et l'atteinte cutanée au diagnostic était le seul facteur de risque identifié. Le taux SG à 2 ans en cas de rechute dans le SNC était 12%.(75)

Sept patients ont présentés une rechute impliquant le SNC dont 4 patients (10%) sur les 40 indemnes d'atteinte neurologique au diagnostic : 2 n'avaient pas reçu de traitement prophylactique de la rechute, 2 des injections intrathécales de chimiothérapie, aucun du méthotrexate intraveineux. L'étude de Shimada *et al.* de 2010 décrivait chez 82 patients sans atteinte du SNC au diagnostic un risque de rechute/progression au niveau méningé de 20%. Sur les 7 patients en rechute neurologique, 4 ont pu être mis en 2^{ème} rémission complète (autogreffe dans 2 cas, méthotrexate haute dose dans 1 cas, radiothérapie encéphalique dans 1 cas).

Les données sur la prise en charge curative des LGCB-IV avec atteinte neurologique au diagnostic ou sur la place de la prophylaxie neuro-méningée sont insuffisantes pour guider les cliniciens dans leur prise en charge. L'analogie avec d'autres hémopathie B, notamment les dans les lymphomes de Burkitt ou les LDGCB « NOS » semble orienter les pratiques.(78,116)

5.4.4. Place de l'intensification thérapeutique

Dans notre série, 14 patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches autologues après chimiothérapie myéloablative. Pour les 7 autogreffes réalisées en première ligne, l'évaluation post-autogreffe révélait une rémission complète pour l'ensemble des patients. Au cours de leur suivi, aucune rechute ni aucun décès n'ont été rapportés.

Une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a également été réalisée chez 6 patients en 2^{ème} ligne et 1 patient en 3^{ème} ligne thérapeutique. A

l'issue de ce traitement de rechute, chez ces 7 patients, il a été constaté une rechute, un décès non lié à la maladie (à 3 ans de la greffe) et 5 patients sont considérés en rémission complète à la date des dernières nouvelles. L'autogreffe de cellules souches en 1ère ligne ressort comme significativement associé à une meilleure SSP ($p = 0.02$), en limite de significativité pour la SG ($p = 0.054$) en analyse univariée. L'autogreffe indépendamment de la ligne de thérapeutique est significativement prédictive d'une meilleure SG ($p = 0.03$). Ces analyses n'étaient pas intégrables dans une analyse multivariée du fait des faibles effectifs et du faible nombre d'évènements et sont évidemment

En reprenant nos résultats associés à ceux de la littérature, sur l'ensemble des données disponibles à l'ère du rituximab, aucune rechute n'a été constatée après autogreffe de CSH en première ligne chez les 25 patients rapportés, mais un décès lié à la greffe. Au décours des 13 autogreffes réalisées au-delà de la première ligne, 3 rechutes ont été décrites.

Ces résultats suggèrent que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH est un traitement efficace dans les LGCB-IV, possiblement dès la première ligne de traitement.

6. CONCLUSION

Les LGCB-IV sont des lymphomes de haut garde à l'incidence faible, mais aux caractéristiques clinico-biologiques particulières et au pronostic mal défini à l'ère des associations d'immunopolychimiothérapie.

La description rétrospective de cette population française multicentrique de 65 patients a permis de préciser les contours de cette entité des LGCB-IV, en confirmant ou révélant certaines de ses spécificités au sein des lymphomes B diffus à grandes cellules. La présentation décrite comme agressive, chez des patients plus âgés, de ces lymphomes a été confirmée, avec une fréquence importante des signes généraux, de l'AEG et un score IPI élevé au diagnostic, ainsi qu'une forte incidence des atteintes neurologiques ou endocriniennes. Un impact possible du terrain a été révélé, au vu d'une forte représentation des antécédents carcinologiques et du rôle pronostique de l'auto-immunité sous-jacente chez ces patients. L'incidence notable de syndrome d'activation macrophagique clinico-biologique ou de syndrome tumoral ganglionnaire (et sa valeur pronostique suggérée) posent questions quant aux définitions même de cette entité et de ses variantes antérieurement rapportées. Au niveau histopathologique, la confirmation de la fréquence de l'expression de BCL2 ouvre des perspectives sur la compréhension de sa physiopathologie et le développement éventuel de thérapie ciblée. Enfin, notre étude permet une évaluation du pronostic actuel des patients traités par R-CHOP au sein de la plus importante cohorte jamais décrite.

Certaines modalités de la prise en charge thérapeutique des LGCB-IV restent mal définies, concernant la prophylaxie neuro-méningée ou la place de l'intensification avec autogreffe de CSH. La rareté des LGCB-IV rend difficilement envisageable la conduite d'études prospectives, mais la poursuite de l'évaluation des pratiques et les avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires permettront de résoudre les problématiques diagnostiques et thérapeutiques qui y sont associées.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
2. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):931–42.
3. 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 May 19;127(20):2375–90.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Lyon. 2008.
5. Ponzoni M, Ferreri AJM, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3168–73.
6. Ferreri AJM, Campo E, Ambrosetti A, Ilariucci F, Seymour JF, Willemze R, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Aug;15(8):1215–21.
7. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist’s “great imitator.” *The Oncologist*. 2006 May;11(5):496–502.
8. Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ, Smith A, Parsons B. Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep;58(9):1–9.
9. Pflieger L, Tappeiner J. [On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis?). *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 1959 Aug;10:359–63.
10. Kermarec J, Canioni D, Michiels JF, Kullmann B, Borg M, Martin P. [Malignant systemic angioendotheliomatosis. Apropos of a case with an ultrastructural and histo-immunologic study]. *Ann Pathol*. 1984 Mar;4(1):61–7.
11. Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, Burke JS, Ben-Ezra J, Ellinger GM, et al. Further evidence that “malignant angioendotheliomatosis” is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1986 Apr 10;314(15):943–8.
12. Molina A, Lombard C, Donlon T, Bangs CD, Dorfman RF. Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliomatosis is a primary intravascular (angiotropic) lymphoma. *Cancer*. 1990 Aug 1;66(3):474–9.
13. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):478–85.
14. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the “cutaneous variant.” *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):173–83.
15. Ferreri AJM, Dognini GP, Campo E, Willemze R, Seymour JF, Bairey O, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*. 2007 Apr;92(4):486–92.
16. Brunet V, Marouan S, Routy J-P, Hashem MA, Bernier V, Simard R, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5985.

17. Zhao X-F, Sands AM, Ostrow PT, Halbig R, Conway JT, Bagg A. Recurrence of nodal diffuse large B-cell lymphoma as intravascular large B-cell lymphoma: is an intravascular component at initial diagnosis predictive? *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Mar;129(3):391–4.
18. Carter DK, Batts KP, de Groen PC, Kurtin PJ. Angiotropic large cell lymphoma (intravascular lymphomatosis) occurring after follicular small cleaved cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 1996 Sep;71(9):869–73.
19. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, Del Curto B, Maggioni M, Scapinello A, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol.* 2000 Feb;31(2):220–6.
20. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boitnott JK, Mann RB. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2573–9.
21. Dufau JP, Le Tourneau A, Molina T, Le Houcq M, Claessens YE, Rio B, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with bone marrow involvement at presentation and haemophagocytic syndrome: two Western cases in favour of a specific variant. *Histopathology.* 2000 Dec;37(6):509–12.
22. Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol.* 2000 Dec;111(3):826–34.
23. Ponzoni M, Ferreri AJM. Intravascular lymphoma: a neoplasm of “homeless” lymphocytes? *Hematol Oncol.* 2006 Sep;24(3):105–12.
24. Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, Lok E, Bricker PC, Kirmani B, et al. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. *BMC Neurol.* 2016 Jan 16;16:9.
25. Baehring JM, Longtine J, Hochberg FH. A new approach to the diagnosis and treatment of intravascular lymphoma. *J Neurooncol.* 2003 Feb;61(3):237–48.
26. Lui PCW, Wong GKC, Poon WS, Tse GMK. Intravascular lymphomatosis. *J Clin Pathol.* 2003 Jun;56(6):468–70.
27. Askarian F, Xu D. Adrenal enlargement and insufficiency: a common presentation of intravascular large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2006 Jun;81(6):411–3.
28. Svajdler M, Lazúrová I, Bohus P, Pal’ko M. Intravascular variant of diffuse large B-cell lymphoma with combined endocrine involvement. *Wien Klin Wochenschr.* 2006 Jul;118(13–14):422–5.
29. Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Onaka T, Tanaka A, Higashi T, et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2003 Jul;42(7):609–14.
30. Baldolli A, Chuffart M, Geffray L, Verneuil L, Reman O. [Interest of an intensive chemotherapy for intravascular large B cell lymphoma]. *Bull Cancer (Paris).* 2013 Apr 1;100(4):317–21.
31. Chu P, Costa J, Lachman MF. Angiotropic large cell lymphoma presenting as primary adrenal insufficiency. *Hum Pathol.* 1996 Feb;27(2):209–11.
32. Kraus MD, Jones D, Bartlett NL. Intravascular lymphoma associated with endocrine dysfunction: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Med.* 1999 Aug;107(2):169–76.
33. Schleinitz N, Bernit E, Mazodier K, Charbonnier A, Horchowski N, Andrac-Meyer L, et al. Two cases of intravascular lymphomatosis disclosing with hypopituitarism. *Haematologica.* 2002 Jun;87(6):ECR21.
34. Matsue K, Asada N, Takeuchi M, Yamakura M, Kimura S, Odawara J, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol.* 2008 Mar;80(3):236–44.
35. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer.* 2012 Sep 1;118(17):4166–72.

36. Orwat DE, Batalis NI. Intravascular large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Mar;136(3):333–8.
37. Gill S, Melosky B, Haley L, Chan Yan C. Use of random skin biopsy to diagnose intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. *Am J Med.* 2003 Jan;114(1):56–8.
38. Miura Y, Tsudo M. Fluorodeoxyglucose-PET/CT for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2010 Aug;85(8):e56-57.
39. Hoshino A, Kawada E, Ukita T, Itoh K, Sakamoto H, Fujita K, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol.* 2004 Jul;76(3):236–9.
40. Odawara J, Asada N, Aoki T, Yamakura M, Takeuchi M, Ohuchi T, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluation of intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2007 Mar;136(5):684.
41. Yamashita H, Suzuki A, Takahashi Y, Kubota K, Kano T, Mimori A. Intravascular large B-cell lymphoma with diffuse FDG uptake in the lung by 18FDG-PET/CT without chest CT findings. *Ann Nucl Med.* 2012 Jul;26(6):515–21.
42. Colavolpe C, Ebbo M, Trousse D, Khibri H, Franques J, Chetaille B, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature. *Hematol Oncol.* 2015 Jun;33(2):99–109.
43. Boslooper K, Dijkhuizen D, van der Velden AWG, Dal M, Meilof JF, Hoogenberg K. Intravascular lymphoma as an unusual cause of multifocal cerebral infarctions discovered on FDG-PET/CT. *Neth J Med.* 2010 Jun;68(6):261–4.
44. Patel SS, Aasen GA, Dolan MM, Linden MA, McKenna RW, Rudrapatna VK, et al. Early diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma: clues from routine blood smear morphologic findings. *Lab Med.* 2014;45(3):248–252; quiz e93.
45. Kawaguchi T, Ohwada C, Takeuchi M, Shimizu N, Sakaida E, Takeda Y, et al. Potential utility of serum soluble LR11 as a diagnostic biomarker for intravascular large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014 Oct;55(10):2391–4.
46. Masaki Y, Dong L, Nakajima A, Iwao H, Miki M, Kurose N, et al. Intravascular large B cell lymphoma: proposed of the strategy for early diagnosis and treatment of patients with rapid deteriorating condition. *Int J Hematol.* 2009 Jun;89(5):600–10.
47. Sukpanichnant S, Visuthisakchai S. Intravascular lymphomatosis: a study of 20 cases in Thailand and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006 Jan;6(4):319–28.
48. 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 Jan 1;103(1):275–82.
49. 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 Jun 20;346(25):1937–47.
50. Takahashi E, Kajimoto K, Fukatsu T, Yoshida M, Eimoto T, Nakamura S. Intravascular large T-cell lymphoma: a case report of CD30-positive and ALK-negative anaplastic type with cytotoxic molecule expression. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2005 Dec;447(6):1000–6.
51. Harada S, Suzuki R, Uehira K, Yatabe Y, Kagami Y, Ogura M, et al. Molecular and immunological dissection of diffuse large B cell lymphoma: CD5+, and CD5- with CD10+ groups may constitute clinically relevant subtypes. *Leukemia.* 1999 Sep;13(9):1441–7.
52. Nakamura N, Hashimoto Y, Kuze T, Tasaki K, Sasaki Y, Sato M, et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain gene variable region of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1999 Aug;79(8):925–33.
53. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):815–21.

54. Yegappan S, Coupland R, Arber DA, Wang N, Miocinovic R, Tubbs RR, et al. Angiotropic lymphoma: an immunophenotypically and clinically heterogeneous lymphoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2001 Nov;14(11):1147–56.
55. Kong Y-Y, Dai B, Sheng W-Q, Yang W-T, Wang C-F, Kong J-C, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. *J Cutan Pathol.* 2009 Aug;36(8):865–70.
56. Khoury H, Lestou VS, Gascoyne RD, Bruyere H, Li CH, Nantel SH, et al. Multicolor karyotyping and clinicopathological analysis of three intravascular lymphoma cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2003 Jul;16(7):716–24.
57. Wang J, Ding W, Gao L, Yao W, Chen M, Zhao S, et al. High Frequency of Bone Marrow Involvement in Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Int J Surg Pathol.* 2017 Apr;25(2):118–26.
58. Ferry JA, Harris NL, Picker LJ, Weinberg DS, Rosales RK, Tapia J, et al. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis). A B-cell neoplasm expressing surface homing receptors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1988 Nov;1(6):444–52.
59. Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, Haraoka S, Nakamura N, Abe M, et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain gene variable region of intravascular large B-cell lymphoma. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2001 Oct;439(4):540–6.
60. Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, Purdy LJ, Battifora H. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma. A clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer.* 1990 Oct 15;66(8):1781–8.
61. Coiffier B, Lepage E, Briere 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 Jan 24;346(4):235–42.
62. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):379–91.
63. Weichert G, Martinka M, Rivers JK. Intravascular lymphoma presenting as telangiectasias: response to rituximab and combination chemotherapy. *J Cutan Med Surg.* 2003 Dec;7(6):460–3.
64. Bouzani M, Karmiris T, Rontogianni D, Delimpassi S, Apostolidis J, Mpakiri M, et al. Disseminated intravascular B-cell lymphoma: clinicopathological features and outcome of three cases treated with anthracycline-based immunochemotherapy. *The Oncologist.* 2006 Sep;11(8):923–8.
65. Han K, Haley JC, Carlson K, Pinter-Brown L, Soriano T. Regression of cutaneous intravascular lymphoma with rituximab. *Cutis.* 2003 Aug;72(2):137–40.
66. Bazhenova L, Higginbottom P, Mason J. Intravascular lymphoma: a role for single-agent rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2006 Feb;47(2):337–41.
67. Wu S-J, Chou W-C, Ko B-S, Tien H-F. Severe pulmonary complications after initial treatment with Rituximab for the Asian-variant of intravascular lymphoma. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):141–2.
68. Makino K, Nakata J, Kawachi S, Hayashi T, Nakajima A, Yokoyama M. Treatment strategy for reducing the risk of rituximab-induced cytokine release syndrome in patients with intravascular large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 2013 Dec 30;7:280.
69. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):791–5.
70. Ganguly S. Acute intracerebral hemorrhage in intravascular lymphoma: a serious infusion related adverse event of rituximab. *Am J Clin Oncol.* 2007 Apr;30(2):211–2.

71. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3189–95.
72. Ferreri AJM, Dognini GP, Bairey O, Szomor A, Montalbán C, Horvath B, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in “Western” patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):253–7.
73. Ferreri AJM, Dognini GP, Govi S, Crocchiolo R, Bouzani M, Bollinger CR, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov 1;26(31):5134-5136; author reply 5136-5137.
74. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):864–71.
75. Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci*. 2010 Jun;101(6):1480–6.
76. Kebir S, Kuchelmeister K, Niehusmann P, Nelles M, Kim Y, Thanendrarajan S, et al. Intravascular CNS lymphoma: Successful therapy using high-dose methotrexate-based polychemotherapy. *Exp Hematol Oncol*. 2012 Dec 5;1(1):37.
77. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Jan;18(1):149–57.
78. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, 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*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-125.
79. Koizumi M, Nishimura M, Yokota A, Munekata S, Kobayashi T, Saito Y. Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(10):1101–3.
80. Yamaguchi M, Kimura M, Watanabe Y, Taniguchi M, Masuya M, Kageyama S, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jan;27(1):89–91.
81. Sawamoto A, Narimatsu H, Suzuki T, Kurahashi S, Sugimoto T, Sugiura I. Long-term remission after autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan;37(2):233–4.
82. Rose C, Staumont D, Jouet JP. Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br J Haematol*. 1999 Apr;105(1):313–4.
83. Bertz H, Zeiser R, Lange W, Fetscher S, Waller CF, Finke J. Long-term follow-up after high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International Prognostic Index. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Sep;15(9):1419–24.
84. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1681–90.
85. Kato K, Ohno Y, Kamimura T, Kusumoto H, Tochigi T, Jinnouchi F, et al. Long-term remission after high-dose chemotherapy followed by auto-SCT as consolidation for intravascular large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Dec;49(12):1543–4.
86. Meissner J, Finel H, Dietrich S, Boumendil A, Kanfer E, Laboure G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr;52(4):650–2.

87. Adam DN, Belezny KM, Randhawa RS, Marton M, Zhou Y. Review of intravascular lymphoma with a report of treatment with allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Cutis*. 2008 Oct;82(4):267–72.
88. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
89. R Development Core Team. *R : A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2017.
90. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 30;329(14):987–94.
91. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1860–1.
92. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet Lond Engl*. 2013 May 25;381(9880):1817–26.
93. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2780–95.
94. al-Hazzaa SA, Green WR, Mann RB. Uveal involvement in systemic angiotropic large cell lymphoma. Microscopic and immunohistochemical studies. *Ophthalmology*. 1993 Jun;100(6):961–5.
95. Snowden JA, Angel CA, Winfield DA, Pringle JH, West KP. Angiotropic lymphoma: report of a case with histiocytic features. *J Clin Pathol*. 1997 Jan;50(1):67–70.
96. Anghel G, Petrinato G, Severino A, Remotti D, Insabato L, De Renzo A, et al. Intravascular B-cell lymphoma: report of two cases with different clinical presentation but rapid central nervous system involvement. *Leuk Lymphoma*. 2003 Aug;44(8):1353–9.
97. Fung K-M, Chakrabarty JH, Kern WF, Magharyous H, Gehrs BC, Li S. Intravascular large B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome (Asian variant) in a Caucasian patient. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(5):448–54.
98. Shimada K, Shimada S, Sugimoto K, Nakatochi M, Suguro M, Hirakawa A, et al. Development and analysis of patient-derived xenograft mouse models in intravascular large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2016 Jul;30(7):1568–79.
99. Legmann P. [Adrenal incidentaloma: management approaches: CT - MRI]. *J Radiol*. 2009 Mar;90(3 Pt 2):426–43.
100. Asada N, Odawara J, Kimura S, Aoki T, Yamakura M, Takeuchi M, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2007 Dec;82(12):1525–7.
101. Shimada K, Kosugi H, Shimada S, Narimatsu H, Koyama Y, Suzuki N, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol*. 2008 Sep;88(2):149–53.
102. Kawai N, Okada M, Haba R, Yamamoto Y, Tamiya T. Insufficiency of positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intravascular lymphoma of the central nervous system. *Case Rep Oncol*. 2012 May;5(2):339–46.
103. Nakazato T, Sanada Y, Mihara A, Ito C, Aisa Y, Nakamura N. PET-negative pulmonary intravascular large B cell lymphoma diagnosed by a random transbronchial lung biopsy. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):811–2.
104. Nakashima MO, Roy DB, Nagamine M, Roullet MR, Gabriel CA, Sood SL, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: a mimicker of many maladies and a difficult and often delayed diagnosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):e138-140.
105. 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'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3996–4003.
106. Dubois S, Viailly P-J, Mareschal S, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, et al. Next-Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Jun 15;22(12):2919–28.
 107. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih C-J, Walsh W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*. 2014 Feb 20;123(8):1214–7.
 108. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais J-P, et al. Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study. *J Mol Diagn JMD*. 2015 Apr 9;
 109. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3452–9.
 110. Tsuyama N, Sakata S, Baba S, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):489–500.
 111. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):202–8.
 112. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):826–33.
 113. Klanova M, Andera L, Brazina J, Svadlenka J, Benesova S, Soukup J, et al. Targeting of BCL2 Family Proteins with ABT-199 and Homoharringtonine Reveals BCL2- and MCL1-Dependent Subgroups of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Mar 1;22(5):1138–49.
 114. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):105–16.
 115. 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 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):525–33.
 116. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4283–90.
 117. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer*. 1990 Apr 15;65(8):1864–6.
 118. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, 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*. 1999 Apr;17(4):1244.

8. ANNEXES

ANNEXE 1. Classification des hémopathies lymphoïdes à cellules B matures (OMS 2016)(3)

Leucémie Lymphoïde Chronique / Lymphome lymphocytaire

Lymphocytose B monoclonale *

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome de la zone marginale splénique

Leucémie à tricholeucocytes

Entités provisoires : Leucémie / lymphome splénique B inclassable

Lymphome à petites cellules B diffus de la pulpe rouge splénique

Leucémie à tricholeucocytes variante

Lymphome lymphoplasmocytaire

Macroglobulinémie de Waldenström

Gammopathie Monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM *

Maladie des chaînes lourdes Mu

Maladie des chaînes lourdes gamma

Maladie des chaînes lourdes alpha

Gammopathie Monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgG / A *

Myélome multiple

Plasmocytome solitaire osseux

Plasmocytome extra osseux

Maladies à dépôts de chaîne d'Ig monoclonale *

Lymphome de la zone marginale (extra ganglionnaire) du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome MALT)

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Entité provisoire : Lymphome de la zone marginale ganglionnaire pédiatrique

Lymphome folliculaire

Tumeur folliculaire in situ (auparavant : lymphome folliculaire in situ) *

Lymphome folliculaire type duodéal *

Lymphome folliculaire de type pédiatrique

Lymphome B à grandes cellules avec réarrangement IRF4 *

Lymphome cutané centro folliculaire primitif

Lymphome à cellules du manteau

Tumeur à cellules du manteau in situ

**ANNEXE 1. Classification des hémopathies lymphoïdes à cellules B matures (OMS 2016)
(Suite)**

Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)

Sans autre spécificité (NOS)

De type centro germinatif B *

De type B activé *

Lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et en histiocytes

Lymphome diffus à grandes cellules B primitif du système nerveux central (DLBCL – CNS)

Lymphome diffus à grandes cellules B primitif, type jambe

Lymphome diffus à grandes cellules B EBV+ NOS *

Entité provisoire : ulcère mucocutané EBV+

Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome à grandes cellules B primitif thymique

Lymphome à grandes cellules B intravasculaire

Lymphome à grandes cellules B ALK +

Lymphome plasmoblastique

Lymphome primitif des séreuses

Entité provisoire : Lymphome à grandes cellules B HHV8+ NOS *

Lymphome de Burkitt

Entité provisoire : lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q *

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

Lymphome B de haut grade NOS *

Lymphome B inclassable avec critères intermédiaires entre DLBCL et lymphome de Hodgkin classique

[* modification par rapport à la classification OMS 2008]

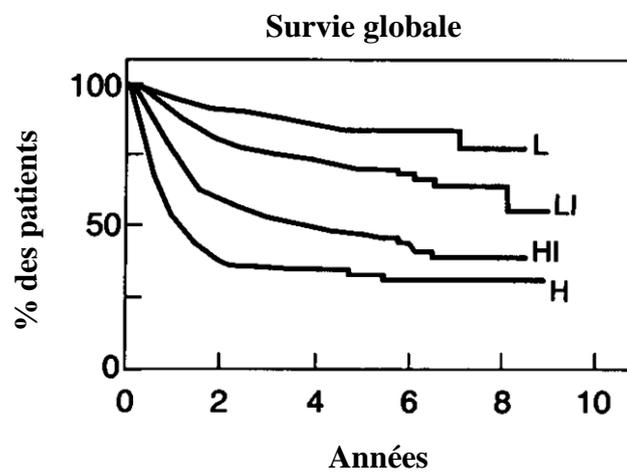
ANNEXE 2. International Prognostic Index (90)

Il est établi à partir de 5 facteurs :

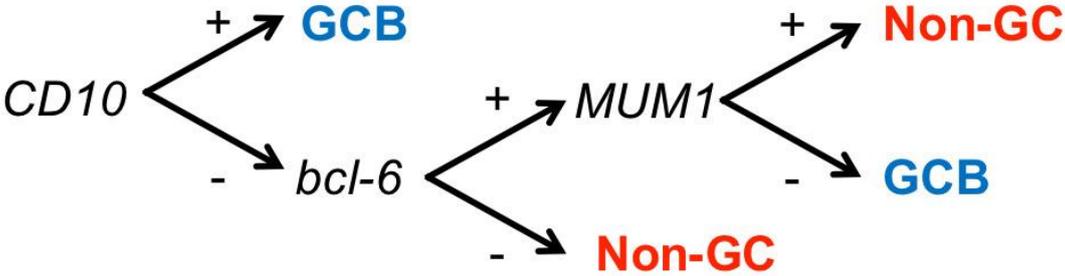
- l'âge (supérieur à 60 ans),
- le stade clinique selon la classification Ann-Arbor (III ou IV),
- un index de performance de l'ECOG (égal ou supérieur à 2),
- un taux de LDH (élevé),
- l'atteinte d'au moins de 2 sites extra-nodaux.

Quatre groupes pronostiques sont définis :

- faible risque (L) (0 ou 1 facteur) ;
- risque intermédiaire bas (LI) (2 facteurs) ;
- risque intermédiaire haut (HI) (3 facteurs) ;
- haut risque (H) (4 ou 5 facteurs).



ANNEXE 3. Algorithme de Hans (48)



ANNEXE 4. Grille de recueil de données

FACTEURS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Sexe du patient :

M / F

Date et Lieu de naissance :

Antécédents personnels :

Autre hémopathie

Si oui, DLBCL ?

Maladie auto-immune

Cancer solide

Transplantation d'organe

Autres

Pas d'information

Autre :

BILAN CLINIQUE AU DIAGNOSTIC

1) Performans status OMS :

2) Présence de signes généraux : oui / non

3) Sites initiaux d'envahissement

SNC / Cutané / BOM et/ou splénique / Pulmonaire / Rénal / Surrénal

/ Hépatique / Abdominal / Intestinal / Ganglionnaire

/ Autres :

4) Syndrome d'activation macrophagique clinico-biologique : oui / non

Commentaires particuliers sur le bilan clinique :

BILAN BIOLOGIQUE

1) NFS :

Hb (g/dL)

Plaquettes (G/L)

Leucocytes (mm³)

PNN (mm³)

Lymphocytes (mm³)

Présence de cellules anormales circulantes : oui / non

2) Biochimie

LDH (x N) :

Albumine (g/L) :

Créatinine (μM) :

ALAT (x N) :

Bilirubine Conjugée (x N) :

Béta 2 microglobuline (mg/L) :

3) Sérologie virales

VIH : Positive / Négative / Non faite

VHB : Positive / Négative / Guérie / Immunisée / Non faite

VHC: Positive / Négative / Non faite

4) PCR virales

EBV : Positive / Positif faible / Négative / Non faite

CMV: Positive / Positif faible / Négative / Non faite

5) LCR :

Envahi / Non envahi / Non fait

Commentaires particuliers sur le bilan biologique :

ANNEXE 4. Grille de recueil de données (suite)

ANATOMO-PATHOLOGIE / IMMUNOLOGIE

Date du diagnostic du lymphome :

Date du diagnostic de la forme intravasculaire:

Si différentes, statut au diagnostic de la forme intravasculaire :

Site de la biopsie:

Références :

Médecin anapath :

Hôpital :

Marqueurs immuno-histochimiques (CD) :

Niveau d'expression de Ki67 (en %) :

Expression de c-myc en IHC: fait / non fait

- Si c-myc, préciser la valeur en pourcentage :

Biopsie ostéo-médullaire / Myélogramme:

non envahie / Envahie

présence d'images d'hémophagocytose: oui / non
non faite

Biopsie cutanée : orientée / aléatoire / non faite
non envahie / Envahie

Caryotype et/ou FISH : fait / non fait

Anomalies ?

Commentaires particuliers sur le statut anatomo-pathologique / immunologique / cytogénétique :

BILAN RADIOLOGIQUE

1) Réalisation d'un scanner TAP : oui / non

- atteinte sus - diaphragmatique
- atteinte sous- diaphragmatique
- localisation cible principale
- Taille max (mm)

2) Réalisation d'un TEP scanner : oui / non

- sus- diaphragmatique
- sous- diaphragmatique
- localisation cible principale
- SUV max :

2) Réalisation d'une Imagerie cérébrale : oui / non

Type :

Résultats :

Cible principale :

STADIFICATION INITIALE DU LYMPHOME :

1) Stade Ann Arbor selon le bilan clinique et radiologique :

2) Score IPI

Bas (0-1) / Intermédiaire bas (2) / Intermédiaire haut (3) / Haut (4-5)

3) Forte masse tumorale (cible max > 7cm de grand axe) oui / non

4) Présence d'un lymphome non hodgkinien solide associé oui / non

ANNEXE 5. Performance status de l'ECOG (117)

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

ANNEXE 6. Critères de réponse selon Cheson *et al.* (1999)(118)

Réponse	Définition	Masse Ganglionnaire	Rate, foie
RC	Disparition de toutes les anomalies cliniques, biologiques (LDH)	(a) Ganglions ou masses initiales > 1.5 cm : régression taille normale < 1.5 cm	Non palpable
		(b) Ganglions initiaux 1.1 à 1.5 cm : régression < 1 cm plus grand diamètre ou > 75% de SPD	Taille normale sur scanner
RCu	Disparition de toutes les anomalies cliniques, biologiques (LDH)	Masse résiduelle > 1.5 cm de grand diamètre, régression SPD > 75%	Non palpable
			Taille normale sur scanner
RP	Régression des lésions	Régression > 50% de la SPD d'un maximum de 6 cibles principales. Cibles mesurables selon 2 plus grands diamètres perpendiculaires, dans régions différentes si possible, comportant médiastin et sous diaphragmatique selon atteinte	Rate et foie de taille normale
	Absence de nouveau site	Absence de progression des autres cibles	Régression > 50% de SPD des nodules
Stable	Absence des critères de RP ni progression		
Rechute (après RC, RCu)	Nouveau site	Progression > 50% de taille des sites initiaux	
		Progression > 50% du plus grand diamètre d'un ganglion > 1 cm petit axe ou de SPD de plus d'un ganglion	
Progression	Nouveau site pendant ou fin de traitement	Progression > 50% / nadir de SPD d'un ganglion initial anormal	

SPD : Somme des Produits des plus grands Diamètres

RC : Rémission Complète

RCu : Rémission Complète incertaine (Unconfirmed)

RP : Réponse Partielle

ANNEXE 7. Classification Ann Arbor modifiée Cotswolds (91)

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus, anneau de Waldeyer) ou d'une seule localisation dans un territoire extra-ganglionnaire (IE) contigu.
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnée éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) (cf. note infra).
IV	Atteinte d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A/B	Absence (A) ou présence d'au moins un (B) signe général : – fièvre (au moins 38° C pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée); – sueurs nocturnes ; – perte de poids inexplicée d'au moins 10 % du poids au cours des 6 mois précédents.
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant : – soit à la seule atteinte de la maladie (IE) ; – soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE).
X	Désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus 10 cm ou rapport médiastino-thoracique supérieur à un tiers).
Les stades III sont séparés en : – stade III 1 : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte ; – stade III 2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte du stade III 1.	

LYMPHOMES À GRANDES CELLULES B INTRAVASCULAIRES,
EXPERIENCE FRANÇAISE DEPUIS 2000

Le lymphome à grandes cellules B intravasculaires (LGCB-IV) est un sous-type rare de lymphome de haut grade caractérisé par un développement vasculaire intraluminal sélectif des cellules tumorales. Sa faible incidence, sa présentation polymorphe et le faible envahissement tumoral expliquent les difficultés diagnostiques et l'enjeu thérapeutique pour des lymphomes classiquement décrits comme agressifs et mauvais répondeurs à la chimiothérapie.

Cette étude a été menée afin de préciser la présentation clinico-biologique, la prise en charge thérapeutique et la survie des patients atteints de LGCB-IV en France entre 2000 et 2016, au sein des centres du groupe LYSA (*Lymphoma Study Association*). Soixante-cinq patients ont été identifiés dans 23 centres LYSA, avec un âge médian de 69 ans (23 - 92 ans) et un sex-ratio homme/femme de 1,2. Ils présentaient un antécédent de pathologie maligne dans 31% des cas. Une altération de l'état général (performance status ≥ 2) était décrite au diagnostic chez 68% des patients, avec la présence de signes généraux et d'un syndrome d'activation macrophagique dans respectivement 69% et 41% des cas. L'ensemble des LGCB-IV était classés stade IV selon Ann-Arbor (atteinte médullo-splénique 52%, neurologique 39%, ganglionnaire 34%, cutané 33%, endocrine 20%). Des cytopénies étaient fréquentes (53% d'anémies $< 10\text{g/dl}$ et 35% de thrombopénies $< 100\text{G/L}$), avec présence de cellules tumorales circulantes dans 18% des cas. Le score « International Prognostic Index » était intermédiaire haut ou élevé chez 87% des patients. Sur le plan phénotypique, une origine cellulaire centro-germinative n'était retrouvée que dans 14% des cas (4/28), le CD5 et BCL2 positifs sur respectivement 52% (14/27) et 83% (20/24) des échantillons. Cinquante-six patients ont reçu un traitement associant rituximab et chimiothérapie. Une autogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) a été réalisée dans 14 cas. Une réponse complète était obtenue à l'issue du traitement de première ligne chez 43 patients (81% des patients en analyse per protocole, 73% en intention de traiter). Avec un suivi médian de 20,6 mois, la médiane de survie sans progression (SSP) était de 29,4 mois après le diagnostic et la survie globale (SG) médiane de 63,8 mois. Un antécédent de maladie auto-immune (hazard ratio (HR) 2.9 [1.1-7.1] ; $p = 0.02$), la présence d'un syndrome tumoral ganglionnaire (HR 2.9 [1.4-6] ; $p = 0.005$), l'utilisation d'anthracyclines en première ligne (HR 0.1 [0-0.3] ; $p < 0.0001$) et la réalisation d'une autogreffe de CSH (HR 0.1 [0-0.8] ; $p = 0.03$) étaient retrouvés comme significativement pronostiques de la SG.

Les LGCB-IV est une entité à la présentation clinique et histologique particulière, décrite ici au sein de la plus grande cohorte européenne jamais rapportée.

MOTS-CLES

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B, INTRAVASCULAIRES, ETUDE MULTICENTRIQUE, BCL2, RITUXIMAB, CHIMIOETHERAPIE