



**HAL**  
open science

# Impact pronostique du premier séjour en réanimation dans une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués atteints de lymphome B diffus à grandes cellules (Étude LYRA)

Alexandra Zduniak

## ► To cite this version:

Alexandra Zduniak. Impact pronostique du premier séjour en réanimation dans une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués atteints de lymphome B diffus à grandes cellules (Étude LYRA). Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03434112

**HAL Id: dumas-03434112**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434112>**

Submitted on 18 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE - ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2020 – 2021

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

Alexandra ZDUNIAK

Née le 28 juillet 1993 à Saint-Saulve (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2021

**Impact pronostique du premier séjour en réanimation dans  
une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués  
atteints de lymphome B diffus à grandes cellules  
(Etude LYRA)**

**Président de Jury :** Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Vincent CAMUS

**Membres du Jury :**

Madame le Professeur Fabienne TAMION

Monsieur le Professeur Hervé TILLY

Monsieur le Docteur Maximilien GRALL



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne

Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>sumombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

### PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

### ATTACHÉE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER** UFR Biologie

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique



Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET (MCU-PH)</b>	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie

### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Table des matières

Liste des abréviations.....	1
1 Introduction .....	3
1.1 Généralités sur le lymphome B diffus à grandes cellules.....	3
1.1.1 Epidémiologie .....	3
1.1.2 Définition générale .....	4
1.1.3 Classification OMS 2016 .....	4
1.2 Mode de présentation.....	5
1.2.1 Clinique.....	5
1.2.2 Biologie standard.....	5
1.2.3 Evaluation du syndrome tumoral .....	5
1.3 Diagnostic .....	6
1.3.1 Analyse morphologique .....	6
1.3.2 Immunohistochimie .....	7
1.3.3 Cytogénétique.....	8
1.3.4 Biologie moléculaire.....	9
1.4 Bilans d'extension et préthérapeutique .....	11
1.5 Scores pronostiques.....	11
1.6 Prise en charge thérapeutique .....	12
1.6.1 Première ligne .....	12
1.6.2 Première rechute.....	14
1.6.2.1 Éligible à l'autogreffe.....	14
1.6.2.2 Non éligible à l'autogreffe .....	15
1.6.3 Deuxième rechute.....	15
1.6.3.1 CAR-T cells .....	15
1.6.3.2 Anticorps bispécifiques.....	16
1.6.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....	19
1.7 Les urgences diagnostiques et thérapeutiques.....	19
1.7.1 Urgences métaboliques.....	19
1.7.1.1 Hypercalcémie.....	19
1.7.1.2 Syndrome de lyse tumorale.....	21
1.7.2 Urgences compressives .....	22
1.7.2.1 Syndrome cave supérieur .....	22
1.7.2.2 Infiltration et/ou compression d'organe(s).....	23
1.7.2.2.1 Compression médullaire/syndrome de la queue de cheval .....	23
1.7.2.2.2 Envahissement cérébral .....	24

1.7.2.2.3	Détresse respiratoire aiguë .....	26
1.7.2.2.4	Insuffisance rénale aiguë .....	26
1.7.3	Syndrome d'activation macrophagique .....	27
1.7.3.1	Définition et principales étiologies .....	27
1.7.3.2	Physiopathologie.....	27
1.7.3.3	Mode de présentation.....	28
1.7.3.4	Critères diagnostiques .....	29
1.7.3.5	Pronostic et prise en charge.....	30
1.7.4	Complications infectieuses.....	31
1.7.4.1	Neutropénie fébrile .....	31
1.7.4.2	Choc septique.....	32
1.7.5	Complications inhérentes aux thérapies ciblées .....	33
1.7.5.1	Syndrome de relargage cytokinique .....	33
1.7.5.2	Toxicité neurologique .....	34
1.7.5.3	Prise en charge .....	35
2	Problématique et objectifs .....	38
2.1	Place des hémopathies malignes en réanimation.....	38
2.2	Etat des lieux au Centre Henri Becquerel .....	40
2.3	Hypothèse principale .....	41
2.4	Objectifs de l'étude LYRA.....	42
2.4.1	Objectif principal.....	42
2.4.2	Objectifs secondaires.....	42
3	Patients et méthodes.....	44
3.1	Type d'étude et critères de sélection .....	44
3.2	Mode de recueil et caractéristiques des données .....	44
3.3	Critères de jugement principal et secondaires.....	45
3.4	Considérations statistiques .....	46
4	Résultats de l'étude LYRA.....	47
4.1	Population .....	47
4.1.1	Caractéristiques générales.....	47
4.1.2	Population appariée .....	49
4.2	Caractéristiques liées au séjour en réanimation .....	50
4.3	Etude de survie.....	53
4.3.1	Survie globale et sans progression .....	53
4.3.2	Population ayant survécu au séjour .....	53
4.4	Facteurs de risque de mortalité en réanimation et à 2 ans du séjour .....	54

4.4.1	Analyse univariée .....	54
4.4.2	Analyse multivariée .....	56
4.5	Impact pronostique à J90 du nombre de défaillances d'organes et du statut « neutropénie fébrile » à l'admission .....	56
4.6	Impact du séjour sur l'administration du schéma de traitement.....	57
4.7	Analyse selon l'année de prise en charge en réanimation .....	60
5	Discussion .....	63
5.1	Apport des données concernant l'objectif principal .....	63
5.2	Facteurs de risque de mortalité et prise en charge spécifique en réanimation....	64
5.3	Axes de développement .....	65
5.4	Limites de l'étude.....	69
5.5	La réanimation : un acteur clef à l'ère de l'immunothérapie .....	69
6	Conclusion .....	71
7	Bibliographie .....	73
8	Annexes.....	80
8.1	Annexe 1 : Score SOFA et prédiction de la mortalité .....	80
8.2	Annexe 2 : Score IGSII et prédiction de la mortalité .....	81
8.3	Annexe 3 : Article original .....	84



## Liste des abréviations

**AV** : amines vasopressives

**BGN** : bacille gram négatif

**BITE** : bispecific T-cell engagers

**BOM** : biopsie ostéo-médullaire

**CAR** : chimeric antigen receptor

**CM** : compression médullaire

**CRES** : encéphalopathie liée aux CAR-T cells

**CRS** : syndrome de relargage cytokinique

**DRA** : détresse respiratoire aiguë

**EER** : épuration extrarénale

**ESPEN** : Société Européenne de Nutrition  
Clinique et Métabolisme

**FISH** : fluorescence par hybridation in situ

**GC** : centre germinatif

**HGBCL** : high grade B cell lymphoma  
(lymphome B de haut grade)

**HM** : hémopathie maligne

**ICANS** : immune effector cell associated-  
neurotoxicity syndrome

**IFI** : infection fongique invasive

**IGSII** : Index de Gravité Simplifié II

**IMC** : indice de masse corporelle

**IPI** : International Prognostic Index

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**LAB** : leucémie aiguë biphénotypique

**LAL** : leucémie aiguë lymphoïde

**LAM** : leucémie aiguë myéloïde

**LATA** : limitation et arrêt des thérapeutiques  
actives

**LBDGC** : lymphome B diffus à grandes cellules

**LBPM** : lymphome B primitif du médiastin

**LBPSNC** : lymphome B primitif du système  
nerveux central

**LDH** : lactates déshydrogénases

**LH** : lymphome de Hodgkin

**LNH** : lymphome non Hodgkinien

**LSN** : limite supérieure normale

**LYSA** : Lymphoma Study Association

**NGS** : Next Generation Sequencing

**NOS** : not otherwise specified

**PTH-rp** : parathormone-related peptide

**RCP** : réunion de concertation  
pluridisciplinaire

**SAM** : syndrome d'activation macrophagique

**SAPSII** : Simplified Acute Physiology Score II

**SCS** : syndrome cave supérieur

**SLT** : syndrome de lyse tumorale

**SMI** : indice de masse musculaire squelettique

**SNC** : système nerveux central

**SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment

**SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire  
systémique

**TEP** : tomographie par émission de positons

**TLR** : toll-like récepteur

**VCS** : veine cave supérieure

**VMI** : ventilation mécanique invasive

**WHO** : World Health Organization

# 1 Introduction

## 1.1 Généralités sur le lymphome B diffus à grandes cellules

### 1.1.1 Epidémiologie

Avec plus de 150 000 nouveaux cas diagnostiqués par an dans le monde, le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) constitue le type de lymphome non Hodgkinien (LNH) le plus fréquent, représentant environ 40% des cas. D'après le dernier rapport épidémiologique établi à partir du *réseau Francim*, on estime en France à 5 071 le nombre de nouveaux cas de LBDGC en 2018 dont 2 778 chez l'homme (55 %). Il s'agit préférentiellement d'une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme. L'incidence du LBDGC augmente avec l'âge et au cours du temps. Entre 1995 et 2018, le nombre de nouveaux cas de LBDGC a augmenté de 86 % chez l'homme et 82 % chez la femme concernant toutes les tranches d'âge.

Plusieurs hypothèses liées aux changements démographiques, au vieillissement de la population et à la multiplication des facteurs de risque environnementaux (exposition aux organo-phosphorés, radiations ionisantes) peuvent en partie expliquer cette tendance à la hausse de cas. D'autres facteurs liés au terrain immunitaire (maladies auto-immunes, immunosuppression, transplantation d'organes, infections à *Herpesviridae*) et à une prédisposition génétique sont également à l'origine de l'augmentation des taux d'incidence et de leur évolution<sup>1</sup>.

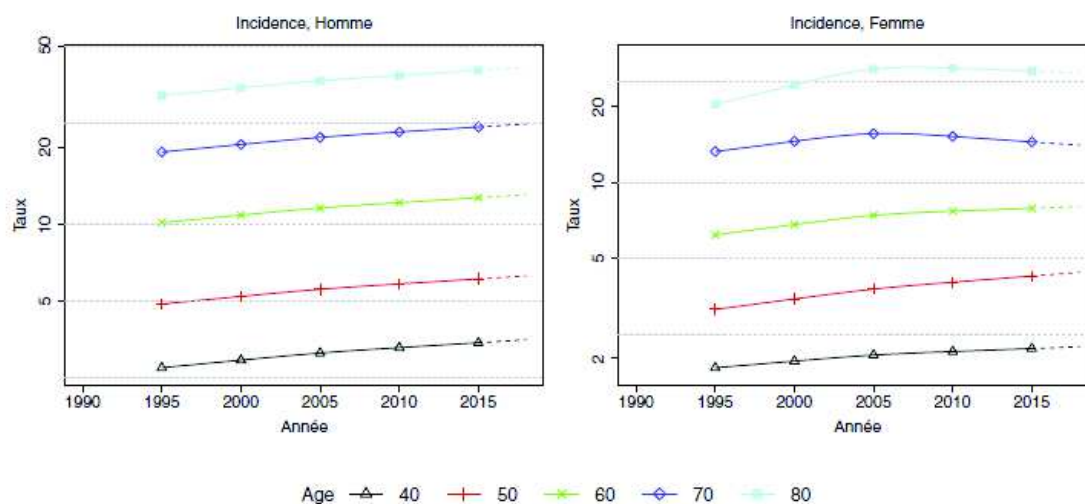


Figure 1. Taux d'incidence du LBDGC en France selon l'année et l'âge (à l'échelle logarithmique)<sup>1</sup>

### 1.1.2 Définition générale

Le LBDGC est caractérisé par une prolifération anarchique et diffuse de grandes cellules lymphoïdes remodelant ou effaçant totalement l'architecture ganglionnaire physiologique. L'histoire naturelle de la maladie se traduit par une évolution agressive. La survenue de ce type de lymphome peut être primitive (*de novo*) ou provenir de la transformation histologique d'un lymphome indolent. Le terme « LBDGC » regroupe plusieurs entités anatomopathologiques dont les présentations cliniques et biologiques sont variables.

### 1.1.3 Classification OMS 2016

La dernière version de la classification WHO (*World Health Organization*) 2016 a redéfini les catégories de lymphomes B à grandes cellules en prenant en compte des critères morphologiques, cliniques, immunophénotypiques ainsi que des données moléculaires et cytogénétiques<sup>2</sup>. L'entité la plus fréquente est le LBDGC-NOS (*Not Otherwise Specified*) représentant plus de 90% des lymphomes B diffus à grandes cellules et dont l'expression est également hétérogène.

**Tableau 1.** Classification des lymphomes B à grandes cellules (extrait de la classification WHO 2016)<sup>2</sup>

Variants LBDGC-NOS	Autres entités clinico-biologiques
<b>Morphologiques</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Centroblastique</li><li>• Immunoblastique</li><li>• Anaplasique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• LBDGC riche en histiocytes et en lymphocytes T</li><li>• LBDGC primitif du système nerveux central (SNC)</li><li>• LBDGC primitif de la jambe (<i>Leg type</i>)</li><li>• LBDGC primitif du médiastin</li><li>• LBDGC associé à une inflammation chronique</li><li>• Granulomatose lymphomatoïde</li><li>• LBDGC intravasculaire</li><li>• LBDGC ALK+</li><li>• LBDGC associé aux épanchements des séreuses</li><li>• Lymphome plasmablastique</li><li>• LBDGC EBV+, NOS</li><li>• LBDGC HHV8+, NOS associé à la maladie de Castleman</li><li>• LBDGC avec réarrangement <i>IRF4</i></li><li>• Lymphome B de haut grade</li><li>• Lymphome B inclassable, caractéristiques intermédiaires entre lymphome de Hodgkin et LBDGC</li><li>• Lymphome B de haut grade, avec réarrangements <i>MYC</i>, <i>BCL-2</i> et/ou <i>BCL-6</i></li></ul>

## 1.2 Mode de présentation

### 1.2.1 Clinique

La présentation clinique est la plupart du temps agressive avec, au premier plan, l'existence d'un syndrome tumoral ganglionnaire diffus voire l'envahissement d'un ou plusieurs organes. Il existe dans environ un cas sur deux des signes généraux dits « symptômes B » à rechercher : amaigrissement avec perte de plus de 10% du poids du corps, sueurs et fièvre à prédominance vespérale. L'installation des symptômes est souvent rapide, s'échelonnant de quelques semaines à plusieurs mois si le processus résulte de la transformation d'un lymphome indolent.

L'état général du patient (ou « performans status ») est évalué à l'aide de l'échelle de performance « ECOG » (échelle OMS) ou par l'indice de Karnofsky selon le degré d'activité conservé.

### 1.2.2 Biologie standard

Sur le plan biologique, il n'existe aucun paramètre spécifique du LBDGC. En revanche, certains marqueurs comme des taux augmentés de lactates déshydrogénases (LDH) sont le reflet d'une forte masse tumorale<sup>3</sup>. Des complications inaugurales peuvent survenir dès le diagnostic telle que la présence d'une insuffisance rénale d'origine organique (par syndrome de lyse tumorale spontané) ou obstructive (par compression d'une masse ganglionnaire sur les voies excrétrices). Un syndrome inflammatoire d'intensité variable peut également être observé. En ce qui concerne les cytopénies, elles ne sont pas systématiques et peuvent résulter d'un envahissement médullaire, d'un processus immunologique paranéoplasique ou encore de phénomènes inflammatoires.

### 1.2.3 Evaluation du syndrome tumoral

La recherche d'un syndrome tumoral périphérique doit impérativement être complétée par des examens radiologiques afin d'établir une cartographie précise des atteintes ganglionnaires et/ou extraganglionnaires. Une tomographie par émission de positons (TEP-scanner) couplée au scanner et utilisant un traceur faiblement radioactif de type 18-fluorodeoxyglucose (FDG) sera systématiquement effectuée. Elle permet de définir le stade de la maladie selon la classification de Ann Arbor et de suivre l'évolution de celle-ci au cours de la prise en charge thérapeutique. Des critères de réponse au traitement ont été définis dont le score de Deauville et les critères de Lugano 2014<sup>4</sup>. L'évaluation précise de paramètres métaboliques tels que le SUV/SUVmax, deltaSUVmax et le volume métabolique tumoral total apporte une valeur pronostique<sup>5</sup>. En cas d'atteinte du SNC (cerveau, atteinte épidurale), une imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi qu'une ponction lombaire diagnostique seront effectuées en complément.

**Tableau 2.** Classification des stades de lymphome selon Ann Arbor<sup>6</sup>

Stade	Localisation de l'atteinte
<b>Stade I</b>	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique
<b>Stade II</b>	Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
<b>Stade III</b>	Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
<b>Stade IV</b>	Atteinte viscérale avec ou sans atteinte ganglionnaire
A : absence de signes généraux B : présence de signes généraux a : signes inflammatoires absents b : signes inflammatoires présents S : atteinte splénique E : atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire	

**Tableau 3.** Evaluation de la réponse au traitement : score de Deauville / critères de Lugano 2014

Score	Degré de fixation	Degré de réponse
<b>1</b>	Absence d'activité métabolique supérieure au bruit de fond	Réponse complète
<b>2</b>	Activité inférieure ou égale à celle du médiastin	
<b>3</b>	Activité strictement supérieure à celle du médiastin et inférieure à celle du foie	
<b>4</b>	Activité supérieure à celle du foie	En fonction de la TEP antérieure ; si Deauville 4 ou 5 : - Réduction de l'activité : réponse partielle - Absence de réduction de l'activité : maladie stable - Apparitions de nouvelles lésions : progression
<b>5</b>	Activité nettement supérieure à celle du foie et/ou apparition de nouvelles fixations	

### 1.3 Diagnostic

Le diagnostic formel est anatomopathologique et repose sur l'analyse histologique d'une biopsie tissulaire provenant d'un ganglion, d'un organe ou d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM). Les critères anatomopathologiques regroupent des critères morphologiques et immunohistochimiques. Les analyses cytogénétiques et moléculaires permettent de préciser le pronostic du LBDGC et parfois d'orienter la thérapeutique.

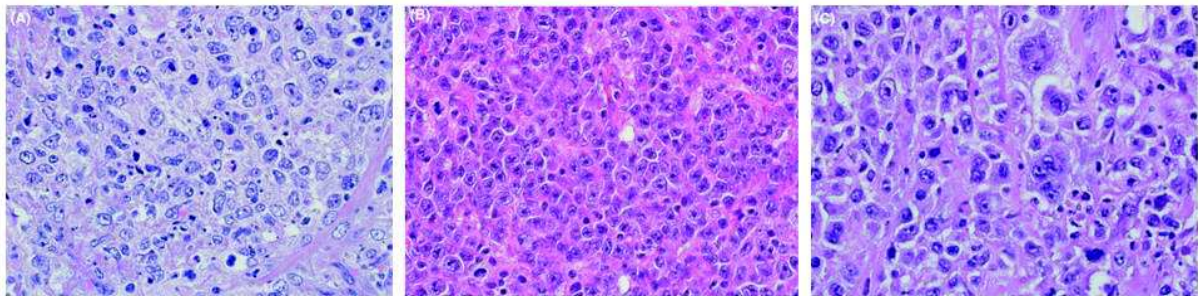
#### 1.3.1 Analyse morphologique

L'analyse du tissu ganglionnaire ou d'organe met en évidence une désorganisation partielle ou totale de l'architecture par un infiltrat diffus de cellules ayant des caractéristiques différentes selon le variant observé.

On distingue 3 variants morphologiques de LBDGC décrits dans la classification WHO 2016 :

- Le variant centroblastique : il s'agit du variant le plus fréquent, il est défini par la présence de plus de 90% de cellules correspondant à des centroblastes. Les centroblastes sont de taille moyenne à grande et disposent d'un noyau rond associé à une chromatine fine. Le cytoplasme est peu abondant.
- Le variant immunoblastique : il est défini par la présence de plus de 90% de cellules correspondant à des immunoblastes. Les immunoblastes présentent un seul nucléole central. Le cytoplasme est généralement abondant et basophile.
- Le variant anaplasique : il est caractérisé par la présence de grandes cellules rondes, ovales ou polygonales, possédant des noyaux pléomorphes, pouvant ressembler à des cellules de Reed-Sternberg propres au lymphome de Hodgkin (LH) ou à des cellules rencontrées dans le LNH de type T anaplasique à grandes cellules.

Cette distinction morphologique n'a pas d'impact pronostique. L'environnement tumoral peut être accompagné de cellules inflammatoires telles que des lymphocytes T, des plasmocytes, des histiocytes ou encore des polynucléaires neutrophiles. On peut également observer des phénomènes de nécrose.



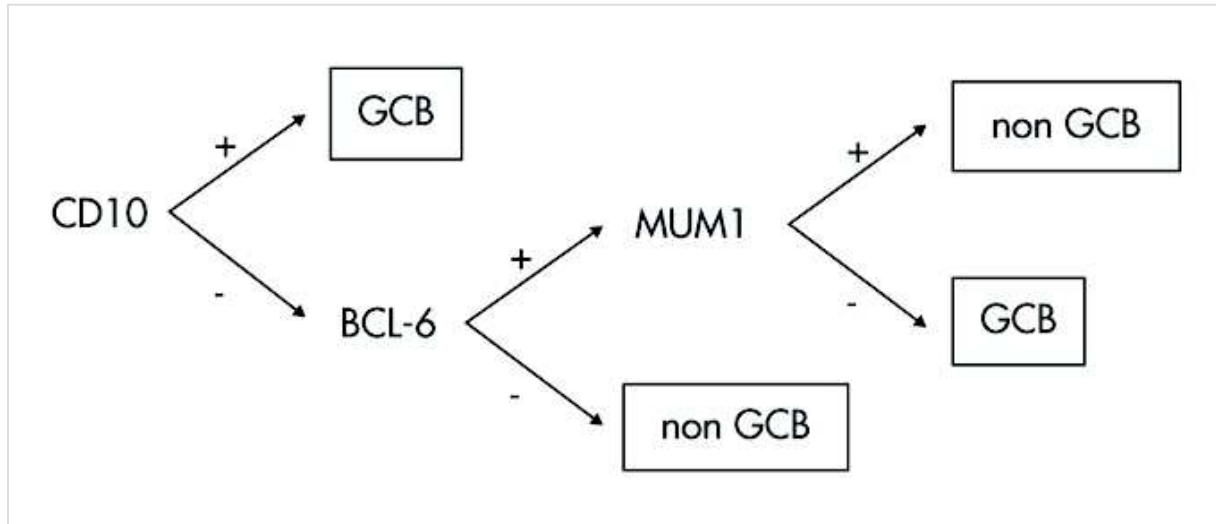
**Figure 2.** Variants morphologiques de LBDGC selon la classification WHO 2016 : centroblastique (A), immunoblastique (B), anaplasique (C)<sup>7</sup>

### 1.3.2 Immunohistochimie

De manière générale, le LBDGC exprime le marqueur pan leucocytaire CD45 et les marqueurs lymphoïdes B (CD19, CD20, CD22, CD79a) ainsi que PAX5, marqueur dont l'expression est limitée aux stades précoces de la différenciation des lymphocytes B. Certains marqueurs B peuvent parfois manquer. Par exemple, on peut constater une perte du CD20 lors d'une rechute en cas d'exposition antérieure au rituximab. Les marqueurs lymphoïdes T ne sont habituellement pas exprimés par les cellules tumorales mais sont exprimés par les cellules T du microenvironnement. Dans 10% des cas, le CD5 peut être présent et est associé à une évolution plus agressive de la maladie.

On distingue 2 sous-groupes phénotypiques de LBDGC déterminés selon l'algorithme de Hans via l'expression des protéines CD10, BCL-6 et MUM1<sup>8</sup> :

- Le LBDGC issu du centre germinatif (GC)
- Le LBDGC non issu du centre germinatif (non-GC), associé à un pronostic plus péjoratif



**Figure 3.** Algorithme de Hans

L'étude immunohistochimique permet d'évaluer des critères d'agressivité du lymphome tels que l'index de prolifération Ki67 (généralement > 40%) ainsi que la surexpression des protéines MYC, BCL-2 et BCL-6. Ces dernières déterminent le statut double (MYC/BCL-2) ou triple expresseur (MYC/BCL-2/BCL-6) du LBDGC. Le seuil de surexpression de MYC est déterminé à 40% et à 50-70% pour BCL-2<sup>9</sup>. L'expression de ces marqueurs est à distinguer de la présence de réarrangements génétiques. Cette co-expression protéique MYC/BCL2 est observée dans un tiers des LBDGC (y compris en l'absence de réarrangement des gènes *MYC* et *BCL2*) majoritairement de type non-GC et est associée à une valeur pronostique péjorative avec un pourcentage de réponse complète à la chimiothérapie plus faible<sup>10-12</sup>. Cependant, une étude conduite par le LYSA ne retrouve pas d'impact pronostique significatif du statut double expresseur MYC/BCL2<sup>13</sup>.

### 1.3.3 Cytogénétique

Des anomalies cytogénétiques récurrentes interviennent dans la lymphomagenèse du LBDGC. Le caryotype conventionnel est l'examen initial de choix. Il permet d'apprécier l'ensemble du génome à l'échelle chromosomique. Cette technique s'effectue sur un prélèvement frais et nécessite une culture dans un milieu contenant un poison du fuseau (colchicine). La lecture s'effectue en période de métaphase.

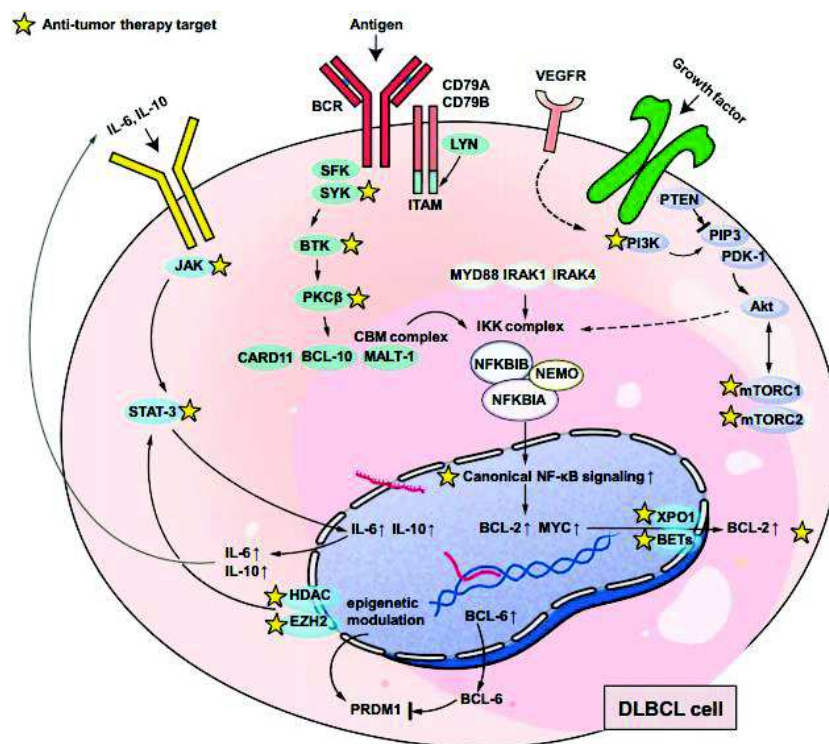
La fluorescence par hybridation in situ (FISH) interphasique ou métaphasique est une technique complémentaire. Elle utilise des sondes fluorescentes constituées de fragments d'ADN synthétique marqués par des fluorochromes. Ces dernières sont capables de s'hybrider avec des cibles complémentaires dans le noyau des cellules concernées. Elles détectent alors des amplifications ou translocations. Le caryotype des LBDGC est le plus souvent complexe avec une fréquence accrue de gains des chromosomes X, 3, 5, 7, 11, 12 et 18 (10 à 15 % des cas) alors que les pertes et délétions les plus courantes concernent les chromosomes Y, 4, 6 et 15 (5 à 10 % des cas). Le réarrangement 14q32 (*IGH*) constitue l'anomalie de structure la plus fréquente dans environ 40 à 50% des cas. Le gène *BCL6* est réarrangé dans 30 à 40 % des cas, le plus souvent sous la forme d'une translocation t(3;14)(q27;q32) *IGH/BCL6*. Le réarrangement de *BCL2* est observé dans 15 à 20 % des cas, fréquemment par translocation t(14;18)(q32;q21) *IGH/BCL2*. Le réarrangement de *MYC* est observé dans environ 10% des cas. La présence d'un double ou triple réarrangement impliquant *BCL2*, *BCL6* et/ou *MYC* définissant les LBDGC dits *double* ou *triple-hit* est associée à un pronostic défavorable<sup>14,15</sup>. Depuis la mise à jour de la classification OMS en 2016, ces lymphomes agressifs sont regroupés sous le terme de lymphomes B de haut grade (HGBCL).

#### 1.3.4 Biologie moléculaire

Depuis les années 2000, l'essor de l'étude du profil d'expression génique des lymphomes (analyse du transcriptome) a permis de distinguer deux principaux sous-types moléculaires de LBDGC : le sous-type GC (pour « *Germinal Center* ») et le sous-type ABC (pour « *Activated B-cell* »)<sup>13</sup>. Le LBDGC de type GC est caractérisé par l'expression d'une centaine de gènes permettant de définir le stade des cellules B des centres germinatifs. La protéine *BCL6* est majoritairement impliquée et surexprimée dans la signature transcriptionnelle des LBDGC de type GC. Il s'agit d'un transcrite de type répresseur permettant de favoriser la prolifération des lymphocytes B dans le centre germinatif en modulant la transcription des gènes impliqués dans la régulation du cycle, la prolifération, l'activation, le switch et la différenciation. Le LBDGC de type ABC possède un transcriptome proche de celui d'un lymphocyte B activé via le BCR en faveur d'une origine post-centre germinatif. Le blocage de la différenciation terminale en plasmocyte est caractéristique via la surexpression d'*IRF4/MUM1* régulée par la voie NF- $\kappa$ B. Ces catégories transcriptomiques ne correspondent pas à un sous-type morphologique mais ont un intérêt pronostique. Ils représentent chacun environ 40% des LBDGC-NOS. Le sous-type ABC est associé à un pronostic plus défavorable avec un taux de survie globale à 5 ans à 39% (versus 60% pour le sous-type GC) sous régime de type CHOP<sup>16</sup> et confirmé depuis l'ère du rituximab.



Ces études ont également permis d'identifier un troisième sous-groupe de LBDGC : le lymphome B primitif du médiastin (LBPM). Plus rare, il représente environ 5 à 10% des LBDGC et concerne une population majoritairement féminine et jeune (médiane d'âge au diagnostic : 35 ans)<sup>2</sup>. Au niveau physiopathologique, ce sous-type de LNH présente à la fois des caractéristiques communes avec le LH avec d'une part l'activation de la voie JAK/STAT et l'expression du CD30 et d'autre part avec le LBDGC compte tenu de sa morphologie et avec l'activation de la voie NF- $\kappa$ B. La particularité clinique principale des LBPM est l'excellent pronostic avec une très grande sensibilité à l'immunochimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base d'anthracyclines et de rituximab<sup>17</sup>. Au fil du temps, plusieurs techniques ont été développées afin d'améliorer l'analyse extensive du transcriptome. La technique NanoString® permet l'analyse digitale de l'expression de 20 gènes sélectionnés, compatible avec des tissus fixés<sup>18</sup>. Plus récemment, les techniques de séquençage haut-débit dites NGS (*Next Generation Sequencing* – séquençage de nouvelle génération) ont permis d'identifier plusieurs mutations récurrentes. Il s'agit de mutations essentiellement impliquées dans la fonction biologique du lymphocyte B (signalisation du BCR, voie NF- $\kappa$ B, voie PI3K, apoptose, cycle cellulaire). L'analyse moléculaire de la lymphomagenèse et de la cellule d'origine permet de comprendre le comportement différent des sous-types de LBDGC dont l'intérêt théranostique se développe en pratique clinique (**Figure 4**)<sup>19–21</sup>.



**Figure 4.** Cibles thérapeutiques selon les voies de signalisation moléculaire et de régulations épigénétiques du LBDGC (d'après Wang et al.<sup>21</sup>). Les aberrations moléculaires distinctes classant les différents sous-types moléculaires de LBDGC orientent vers des traitements ciblés dont les principaux impliquent les voies de signalisation du BCR (ibrutinib), BCL-2 (vénétoclax), PI3K (idélalisib, copanlisib)/Akt/mTOR (évérolimus, sirolimus) et NF- $\kappa$ B (bortézomib, lénalidomide) ainsi que les régulateurs épigénétiques tels que HDAC (vorinostat, panobinostat), EZH2 (tazémétostat).

#### 1.4 Bilans d'extension et préthérapeutique

Un bilan biologique exhaustif sera réalisé comprenant : hémogramme, bilan de coagulation, fonction rénale, bilan hépatique, taux d'acide urique et de LDH. On recherchera l'existence de facteurs favorisant l'immunodépression dont le statut d'immunisation vis à vis du VIH, des hépatites B et C ainsi que la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques.

La réalisation d'une BOM systématique au diagnostic reste controversée notamment en cas d'atteinte prouvée sur la TEP au FDG. En effet, plusieurs études ont montré que la TEP est un examen performant pour la détection d'infiltration ostéo-médullaire chez les patients porteurs d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué<sup>22,23</sup>. Une méta-analyse regroupant 654 patients atteints de LBDGC relatait des valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP à 88,7 et 99,8%. Dans 12,5% des cas, la BOM était négative alors que la TEP au FDG était positive<sup>24</sup>. En cas de TEP négative, le recours à la BOM reste indiqué et notamment afin de déceler un éventuel composant de bas grade. Néanmoins, la BOM reste recommandée dans la plupart des essais cliniques pour affirmer l'existence d'une infiltration lymphomateuse.

Une ponction lombaire exploratrice est indiquée en cas de signes neurologiques et/ou en présence de localisations à haut risque de dissémination neuro-méningée (en particulier mammaire, testiculaire, cavum ou en cas d'infection à VIH sous-jacente). Une évaluation cardiaque préthérapeutique (électrocardiogramme et évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche) est requise du fait du recours aux anthracyclines en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. En effet, les anthracyclines sont des molécules cardiotoxiques et il est fortement recommandé de dépister toute cardiomyopathie significative avant leur utilisation<sup>25</sup>. Enfin, le risque d'infertilité secondaire et les moyens de cryopréservation de gamètes doivent être discutés avec tous patients en âge de procréer et en l'absence d'urgence thérapeutique.

#### 1.5 Scores pronostiques

Plusieurs scores pronostiques ont été validés pour l'évaluation des LNH dont le plus appliqué aux LBDGC reste le score IPI (*International Prognostic Index*). Il se base sur 5 paramètres (âge, ECOG, stade selon Ann Arbor, taux de LDH, nombre d'atteintes extraganglionnaires) permettant de définir 4 catégories de risque<sup>26</sup> (**Tableau 4**). Le score IPI ajusté à l'âge (IPIaa) est utilisé pour affiner l'évaluation du pronostic indépendamment de l'âge des patients.

Le score IPI révisé (R-IPI) a été développé pour les patients atteints d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué et traité par R-CHOP. Il utilise les mêmes paramètres que le score IPI redistribuant les catégories de risque en 3 groupes (très favorable, favorable, très défavorable)<sup>27</sup>.

Très récemment, le score NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network*) a été établi afin de mieux déterminer le pronostic des patients dits « de haut risque »<sup>28</sup>. Le R-IPI et le NCCN-IPI restent en pratique assez peu utilisés en Europe.

Enfin, le score CNS-IPI est utilisé afin d'évaluer le risque de rechute neuro-méningée des patients atteints de LBDGC traités par R-CHOP et permet d'appliquer des stratégies prophylactiques chez les patients concernés<sup>29</sup>. Une chimiothérapie de prophylaxie neuro-méningée est habituellement proposée pour les patients ayant un CNS-IPI à 4 ou plus.

**Tableau 4.** Principaux scores pronostiques relatifs au LBDGC

Scores pronostiques		Survie sans progression (%) estimée à 5 ans	Survie globale (%) estimée à 5 ans
<b>IPI (1993)</b> Age > 60a (1) LDH > LSN (1) Stade III-IV (1) ECOG > 1 (1) Atteintes ganglionnaires > 1 (1)	<b>Groupes de risque</b> Faible (0 ou 1) Intermédiaire-faible (2) Intermédiaire-élevé (3) Élevé (4 ou 5)	81 67 58 46	88 76 67 54
<b>CNS-IPI (2016)</b> Age > 60a (1) ECOG ≥ 2 (1) Atteinte extranodale > 1 (1) Stade III-IV (1) LDH > LSN (1) Atteinte rénale et/ou surrénale (1)	<b>Groupes de risque</b> Faible (0 ou 1) Intermédiaire (2 ou 3) Élevé (≥4)	<b>Risque de rechute neuro-méningée (%) à 2 ans</b> 0,6 3,4 10,2	

## 1.6 Prise en charge thérapeutique

### 1.6.1 Première ligne

Depuis l'avènement dans les années 2000 du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), le traitement standard de première ligne du LBDGC repose sur l'immunochimiothérapie de type R-CHOP (association de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) pour un total de 6 à 8 cycles espacés de 21 jours selon le score IPI<sup>30</sup>. Ce schéma s'applique aux patients généralement âgés de moins de 80 ans et en bon état général. En cas de forte masse tumorale ou d'atteinte d'organe menaçante, le traitement peut débuter par une préphase de corticothérapie (60 mg/m<sup>2</sup>) ou par un schéma dit de « débulking » (cytoréduction) de type COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) afin de réduire le risque de complications et notamment de syndrome de lyse tumorale (SLT). Chez les patients les plus fragiles, une évaluation oncogériatrique est vivement recommandée et des régimes atténués tels que le schéma R-miniCHOP sont applicables<sup>31</sup>.

En 2011, Récher *et al.*<sup>32</sup> ont évalué l'intérêt d'un régime plus intensif de type R-ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindesine, bléomycine, prednisone) en comparaison avec le classique R-CHOP chez les patients jeunes âgés de 18 à 59 ans avec un score IPI évalué à 1. Les résultats en termes de survie globale et sans progression à 3 ans (92% vs 84% p=0,0071 ; 87 vs 73%, p=0,0015) étaient supérieurs au schéma standard et le R-ACVBP est désormais couramment proposé à cette population ciblée malgré une toxicité hématologique plus marquée. D'autres études ont été menées afin d'améliorer le pronostic des patients atteints de LBDGC. Dans l'essai R-CHOP14 versus R-CHOP21, l'espacement des cures de R-CHOP tous les 14 jours au lieu de 21 n'a pas montré de bénéfice de survie globale<sup>33,34</sup>. Le schéma intensif DA-EPOCH-R n'a montré qu'un gain en termes de survie sans progression chez les patients dits de haut risque (score IPI 3 – 5) au prix de toxicités plus importantes<sup>35</sup>. Des essais quant à la modification de l'immunothérapie ont également été menés. L'obinutuzumab, utilisé en lieu et place du rituximab, n'a pas montré de bénéfices en association au schéma CHOP<sup>36,37</sup>.

Concernant la prophylaxie neuro-méningée, les méthodes sont actuellement controversées. Le risque de rechute neuro-méningée d'un LBDGC est d'environ 5%. D'autres facteurs sont associés à un risque plus élevé d'atteinte neuro-méningée tels que la présence de réarrangements *MYC/BCL-2* et/ou *BCL-6* définissant les HGBCL ou encore le sous-type ABC. Le passage de la barrière hémato-méningée est peu accessible à l'immunochimiothérapie standard. La réalisation de chimiothérapies intrathécales répétées ou l'utilisation de méthotrexate haute dose intraveineux en association avec les cures de R-CHOP tendraient à retarder la rechute neuro-méningée sans diminuer le risque global de rechute<sup>38-40</sup>. Enfin, la radiothérapie seule n'a pas de place consensuelle en première ligne de traitement. Elle peut être utilisée en complément sur les sites tumoraux résiduels ou à visée symptomatique décompressive. Contrairement aux lymphomes indolents de type folliculaire, un traitement d'entretien à base de rituximab n'est pas recommandé dans les LBDGC<sup>41</sup>.

L'évaluation de la réponse au traitement repose sur la TEP réalisée de manière précoce ou intermédiaire en intercure (après 2, 3 ou 4 cycles d'immunochimiothérapie) ainsi qu'à la fin du traitement. Le suivi clinique est rapproché à raison de tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième année de suivi puis une fois par an. A terme, le praticien s'attachera à détecter les complications pouvant survenir à distance du traitement. Les principales complications reconnues sont cardiovasculaires avec le dépistage de cardiopathies aux anthracyclines et la survenue de seconds cancers.

Si le taux de réponse complète est estimé à environ 60% à l'issue du traitement de première ligne, environ 30% des patients expérimentent une rechute dans les deux premières années. Dix à quinze pourcents des patients sont dits « non répondeurs » ou « réfractaires primaires » (réponse incomplète ou absence de réponse ou progression dans les 6 premiers mois) et nécessiteront des alternatives thérapeutiques.

### 1.6.2 Première rechute

La majorité des rechutes surviennent dans les 2 à 3 ans suivant la première ligne de traitement. Les rechutes très tardives sont rares, de l'ordre de 3% cinq ans après le diagnostic initial<sup>42</sup>. Lors d'une suspicion de rechute, une nouvelle biopsie doit être envisagée afin de confirmer l'histologie, déceler un éventuel composant de bas grade et d'évaluer le statut mutationnel de la tumeur.

On distinguera 2 types de situations selon l'éligibilité du patient à un traitement intensif de rattrapage.

#### 1.6.2.1 Eligible à l'autogreffe

Chez les patients éligibles à un traitement intensif (<65-70 ans sans comorbidités notables), l'objectif est l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée par une immunochimiothérapie intensive de rattrapage dite « intensification thérapeutique ». L'étude CORAL évaluait 2 types de régimes : le R-DHAP (dexaméthasone, aracytine, cisplatine) versus R-ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) chez 396 patients atteints de LBDGC en première rechute dont les taux de réponse globale étaient similaires estimés à 63%<sup>43</sup>. Le régime R-DHAP était moins bien toléré en termes de toxicités hématologique et rénale. D'autres schémas comme le R-GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) ont été comparés au R-DHAP sans différence d'efficacité. Globalement, environ 50% des patients présentent une réponse au rattrapage intensif et 25 à 35% bénéficient d'une autogreffe. Ces 3 schémas ont donc un profil d'efficacité similaire et leur choix doit être laissé à la discrétion du praticien en fonction du terrain du patient. Concernant l'autogreffe, le conditionnement de type BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan) reste le plus utilisé à ce jour chez les patients chimiosensibles. L'efficacité est étroitement corrélée au degré de réponse mesuré par TEP-scanner avant autogreffe avec des taux de survie globale à 3 ans supérieurs à 80% chez les patients Deauville 1-3 versus 54% chez les patients Deauville 4<sup>44</sup>. Le rituximab en maintenance post autogreffe n'apporte pas de bénéfice<sup>45</sup>.

### 1.6.2.2 Non éligible à l'autogreffe

Chez les patients non éligibles à un traitement intensif de rattrapage, le pronostic reste sombre. Des régimes atténués de type R-GEMOX (gemcitabine, oxalipatine) ou R-Bendamustine peuvent être proposés. La proposition d'essais cliniques et l'utilisation de thérapies ciblées semblent être des options à privilégier chez ce type de population. Plusieurs molécules font l'objet d'essais cliniques prospectifs avec des modes d'action différents selon la cible visée. Le polatuzumab-vedotin (anticorps dirigé contre le CD79b couplé à la chimiothérapie) associé au régime BR (bendamustine, rituximab) montrait une efficacité supérieure au régime BR seul en termes de réponse complète avec une réduction du risque de décès de 58%<sup>46</sup>. Le lénalidomide a montré une efficacité en monothérapie essentiellement dans le sous-type non-GC. Le tafasitamab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD19 dont l'utilisation en monothérapie apporte peu de bénéfices. En revanche, les résultats d'une étude de phase 2 en association avec le lénalidomide apportent des données intéressantes avec des taux de réponse globale d'environ 60% dont 43% de réponse complète<sup>47</sup>. Dans les cas les plus extrêmes, une corticothérapie et/ou une radiothérapie à visée palliative peuvent être employées chez les patients âgés non éligibles à une chimiothérapie ou à un essai clinique du fait de comorbidités annexes.

### 1.6.3 Deuxième rechute

#### 1.6.3.1 CAR-T cells

En situation de vie réelle, l'autogreffe reste fréquemment utilisée y compris en situation de 2<sup>ème</sup> rechute bien que les survies soient décevantes : médiane de survie sans progression de 2 mois et de survie globale de 11 mois<sup>48</sup>.

La thérapie cellulaire par CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor*) autologues anti-CD19 a révolutionné la prise en charge du LBDGC (*de novo* ou secondaire à un LNH indolent) en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement. Les CAR-T sont des lymphocytes T autologues recueillis par aphérese, génétiquement modifiés et amplifiés ex vivo. La modification génétique de ces cellules leur permet d'exprimer à la membrane un récepteur apparenté à une immunoglobuline capable de reconnaître un antigène tumoral spécifique indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité. De plus, la capacité d'expansion et la persistance des cellules CAR-T après réinjection permet de prolonger l'immunosurveillance antitumorale.

Deux spécialités sont actuellement disponibles en AMM (axicabtagène ciloleucel et tisagenlecleucel) et font partie des options thérapeutiques privilégiées dès la 2<sup>ème</sup> rechute/progression chez les patients éligibles avec des taux de rémission entre 30 et 40% jusqu'à plus d'un an après la réinjection<sup>49-51</sup>. Toutefois, la procédure nécessite une hospitalisation prolongée et est soumise à des complications potentiellement graves : la survenue d'un syndrome de relargage cytokinique (CRS) et/ou d'une encéphalopathie liée aux CAR-T cells (CRES). Les complications à long terme sont principalement représentées par la survenue ou la persistance de cytopénies et/ou d'une hypogammaglobulinémie. Enfin, nous attendons cette année les résultats détaillés des essais cliniques TRANSFORM (Lisocabtagene maraleucel), BELINDA (tisagenlecleucel) et ZUMA-7 (axicabtagène ciloleucel) qui ont comparé l'autogreffe en 2<sup>ème</sup> ligne avec un traitement par cellules CAR-T. Durant l'été 2021, des communiqués de presse ont fait état que les études TRANSFORM et ZUMA-12 étaient positives en faveur d'un bénéfice de survie sans événement pour les bras CAR-T. En revanche, l'étude BELINDA n'a pas atteint son objectif principal sur la survie sans événement d'après le communiqué de presse de la compagnie pharmaceutique mais les résultats complets n'ont pas encore été rapportés.

#### 1.6.3.2 Anticorps bispécifiques

Avec une double cible antigénique située à la fois sur les cellules tumorales et les lymphocytes T, les anticorps bispécifiques (dits « BITE » pour *bispecific T-cell engagers*) représentent une nouvelle classe d'anticorps élaborés à partir de deux fragments variables monocaténaires (ScFV) liés de manière covalente. Ils permettent une liaison simultanée au CD3 sur les cellules T et à une cible antigénique conduisant à l'activation spécifique des lymphocytes cytotoxiques.

Le blinatumomab, un anticorps bispécifique anti-CD3/anti-CD19, a montré des résultats encourageants dans le LBDGC en rechute ou réfractaire<sup>52</sup>. Son utilisation reste limitée dans cette indication en dehors des essais cliniques notamment en raison de sa très courte demi-vie nécessitant son administration en perfusion continue.

D'autres anticorps bispécifiques sont actuellement à l'étude dont les anticorps anti-CD3/anti-CD20. Ils bénéficient d'une demi-vie plus longue permettant d'espacer les administrations. Une étude de phase 1 évaluant l'intérêt du mosunetuzumab a montré des taux de réponse globale estimés à 35% y compris chez les patients non répondeurs aux CAR-T cells<sup>53</sup>.

Le glofitamab, un autre anticorps bispécifique dirigé contre le CD3 et le CD20, a récemment montré son intérêt dans une étude de phase 1 en dose escalade comportant 171 patients dont 127 atteints de LBDGC en rechute ou réfractaires avec un taux de réponse globale atteignant 46% dont 29% de réponse complète<sup>54</sup>.

L'epcoritamab est une spécialité sous-cutanée faisant également partie des anticorps dirigés contre le CD3 et CD20. Une étude de phase 1/2 a montré des résultats intéressants avec un taux de réponse globale de 66% dont 33,3% de réponse complète. A noter que les 4 patients ayant bénéficié de CAR-T cells au préalable ont tous répondu dont 2 réponses complètes<sup>55</sup>.

Les principales toxicités rencontrées sont de type CRS et neurologiques et nécessitent une surveillance rapprochée à la phase initiale d'administration. Ces dernières sont similaires à celles des CAR-T cells avec des grades de sévérité toutefois moins marqués.



**Tableau 5.** Récapitulatif des anticorps bispécifiques et CAR-T cells disponibles et/ou à l'essai dans le cadre du LBDGC

Spécialités	Cibles Administration	Etudes Phase – statut N = LNH (LBDGC)	Efficacité	Toxicités spécifiques	
				CRS	ICANS
<b>Blinatumomab</b>	CD3-CD19 IVC	II – statut R/R <sup>56</sup> N = 25 (25)	ORR 43% CR 19%	∅	Encéphalopathie 8 %, aphasie 3%, convulsions 2 %
<b>Mosunetuzumab</b>	CD3-CD20 IV	I/Ib – statut R/R <sup>53</sup> N = 218 (141)	ORR 35% CR 19%	28% (grade 3 : 1%)	<2%
		Ib/II – statut L1 + CHOP <sup>57</sup> N = 43 (36)	ORR 96% CR 85%	53%	∅
<b>Glofitamab</b>	CD3-CD20 IV	I – statut R/R <sup>54</sup> N = 171 (127)	ORR 46% CR 29%	50,3% (grades 3-4 : 3,5%)	43,3% événements neuro. dont ICANS-like 5,3%
<b>Odronextamab</b>	CD3-CD20 IV	I – statut R/R <sup>58</sup> N = 71	ORR 41,9% CR 35,5 % (dose ≥80 mg / N=31)	62,2% (grades 3-4 : 7,1%)	Somnolence < 3%
<b>Epcoritamab</b>	CD3-CD20 SC	I/II – statut R/R <sup>55</sup> N = 67 (45)	ORR 66,7% (dose ≥12 mg / N=18)  ORR 100% (dose ≥ 48 mg / N=7)  CR 33,3% (dose ≥12 mg / N=6)  CR 28,6% (dose ≥ 48 mg / N=2)	58%	6%
<b>Tisagenlecleucel</b>	CD19 IV	II – statut R/R JULIET <sup>50</sup> N = 93	ORR 52 % CR 40 %	58 % (grades 3-4 : 22%)	21% (grades 3-4 : 12%)
<b>Axicabtagene ciloleucel</b>	CD19 IV	I – statut R/R ZUMA-1 <sup>59</sup> N = 108	ORR 83 % CR 58 %	93 % (grades 3-4 : 11%)	64% (grades 3-4 : 32%)
<b>Lisocabtagene maraleucel</b>	CD19 IV	II – statut R/R TRANSCEND <sup>60</sup> N = 268	ORR 73 % CR 53 %	42 % (grades 3-4 : 2%)	30% (grades 3-4 : 10%)

ICANS : immune effector cell associated-neurotoxicity syndrome / IV : intraveineux / IVC : intraveineux continu / SC : sous-cutané/ R/R : LBDGC en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement / ORR : overall response rate, taux de réponse globale / CR : taux de réponse complète

#### 1.6.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option potentiellement curative avec des taux de survie entre 20 à 60% à 2-3 ans, très variables en fonction des séries et en fonction de l'intensité du conditionnement choisi<sup>61</sup>. Elle est cependant associée à de lourdes complications la rendant seulement accessible à un échantillon très restreint de patients. Elle était essentiellement proposée, avant l'avènement des CAR-T cells, dans une population bien sélectionnée de patients chimiosensibles, âgés de moins de 65 ans et en rechute post autogreffe. Les taux de mortalité non liée à la rechute atteignent 25 à plus de 40% à 3 ans selon les séries et sont essentiellement représentés par la survenue de réactions du greffon contre l'hôte et de complications infectieuses. De plus, la recherche d'un donneur compatible et l'organisation de cette procédure nécessitent des délais parfois longs face à une pathologie agressive et rapidement évolutive. Il ne s'agit pas d'un traitement de choix pour la prise en charge des LBDGC réfractaires.

### 1.7 Les urgences diagnostiques et thérapeutiques

Parmi les patients atteints d'une hémopathie maligne (HM), des complications inaugurales engageant le pronostic vital peuvent révéler la maladie. Ces complications ne sont pas spécifiques au LBDGC en particulier. Elles peuvent également survenir lors de la prise en charge thérapeutique initiale ou lors d'une rechute ultérieure. Nous décrivons les urgences diagnostiques les plus fréquemment associées au LBDGC ainsi que les mesures thérapeutiques à mettre en oeuvre dans chacune des situations.

#### 1.7.1 Urgences métaboliques

##### 1.7.1.1 Hypercalcémie

Le diagnostic d'hypercalcémie est un diagnostic avant tout biologique. Il repose sur l'élévation du taux de calcium corrigé (en fonction du taux d'albumine ou de protéines) dans le sang au-delà de 2,60 mmol/l. En population générale, les deux principales causes d'hypercalcémie sont l'hyperparathyroïdie primaire et l'hypercalcémie associée à une néoplasie sous-jacente. Un tiers des patients atteints de cancer présente une hypercalcémie au diagnostic. Les cancers les plus fréquemment associés à cette complication métabolique sont le carcinome bronchique non à petites cellules, les hémopathies lymphoïdes (essentiellement LNH et myélome multiple) et le cancer du sein. Environ 1 patient sur 5 atteints de LBDGC présente une hypercalcémie concomitante au diagnostic. Plusieurs facteurs ont été associés à la présence d'une hypercalcémie inaugurale en cas de LBDGC tels qu'un âge plus avancé au diagnostic, un stade avancé et un taux de LDH élevé<sup>62</sup>.

On distingue parmi les processus physiopathologiques à l'origine d'une hypercalcémie liée à un cancer :

- 1) L'hypercalcémie humorale maligne résultant de la production tumorale de parathormone-related peptide (PTH-rp). La PTH-rp exerce une activité proche de la PTH et se lie à des récepteurs intervenant dans le métabolisme osseux via RANKL.  
Ces interactions conduisent à une augmentation de l'activité des ostéoblastes et ostéoclastes entraînant le relargage de calcium dans le sang.
- 2) L'hypercalcémie secondaire à une ostéolyse tumorale.
- 3) L'hypercalcémie résultant d'un excès de sécrétion par les cellules tumorales d'analogues de la vitamine D (calcitriol).

L'hypercalcémie est rarement isolée. Elle est souvent associée à des signes cliniques en lien avec la maladie. Les signes cliniques secondaires à l'hypercalcémie sont d'intensité variable. Elle se manifeste le plus souvent par une asthénie et des troubles digestifs de type nausées et constipation. Ces signes sont généralement liés au degré et à la rapidité d'installation de l'hypercalcémie. Des manifestations menaçant le pronostic vital peuvent survenir dès la présence d'une calcémie supérieure à 3,25 mmol/l. Une calcémie supérieure à 3,5 mmol/l définit l'hypercalcémie maligne. Au-delà de ce seuil, il existe un risque de troubles neurologiques (syndrome confusionnel, coma) et d'insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire à l'état de déshydratation extracellulaire. Du fait d'un risque majeur de troubles du rythme ou de conduction cardiaque, elle impose une prise en charge en urgence.

Plusieurs mesures symptomatiques sont indispensables à la prise en charge de l'hypercalcémie :

- La réhydratation intraveineuse du patient par l'administration de sérum salé isotonique
- L'administration d'une perfusion intraveineuse de biphosphonates permet la correction de l'hypercalcémie sous réserve d'un délai d'action de 48 à 72 heures. Le recours à l'acide zolédronique à une posologie adaptée à la fonction rénale est souvent privilégié.
- L'administration de calcitonine permet d'obtenir une réponse rapide mais transitoire et expose à un risque de tachyphylaxie non négligeable.
- La diurèse forcée par administration de diurétiques de l'anse n'est plus recommandée.
- Un éventuel recours à la corticothérapie en cas d'hypervitaminose D.
- Un monitoring cardiaque et une surveillance rapprochée en secteur de soins continus en cas d'hypercalcémie maligne.
- En dernier recours, l'hémodialyse permet de contrôler les situations d'hypercalcémie réfractaire.

Enfin, la mise en place d'un traitement spécifique à l'étiologie néoplasique sous-jacente permet de contrôler définitivement l'hypercalcémie dans la majorité des cas.

### 1.7.1.2 Syndrome de lyse tumorale

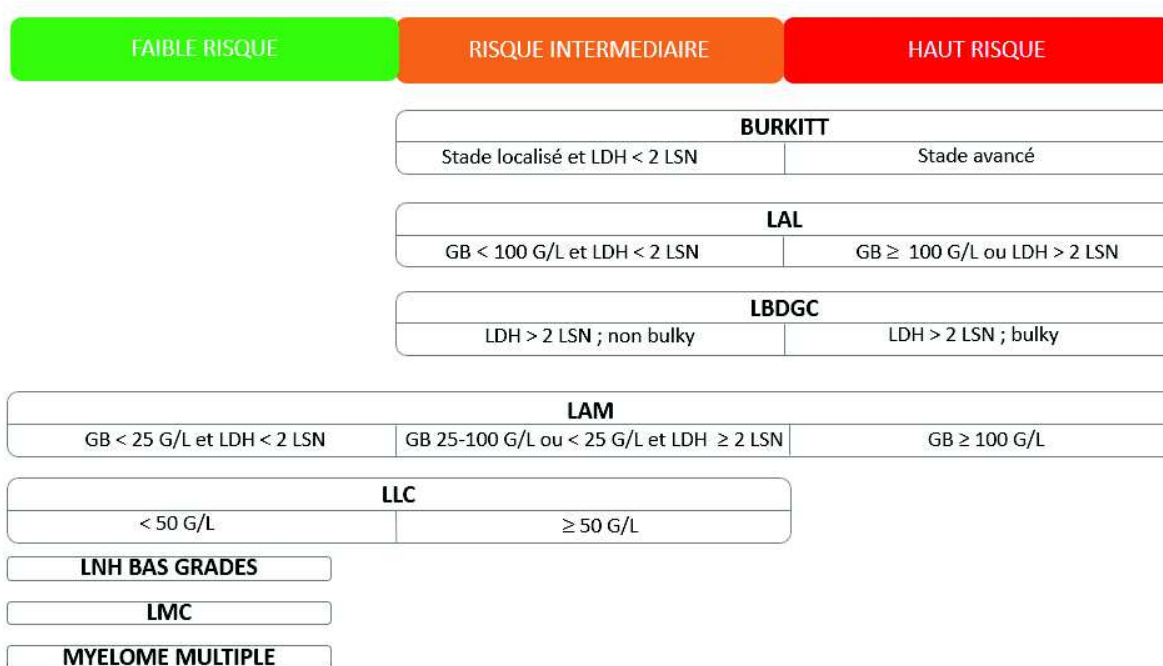
Le SLT est une complication métabolique fréquente chez les patients atteints de LNH de haut grade. Il est la conséquence d'une destruction massive des cellules tumorales conduisant au relargage de composés intracellulaires dans la circulation sanguine. Les cellules tumorales sont riches en ions (potassium, phosphate, calcium) et en acides nucléiques.

La synthèse des purines à partir de ces composés aboutit à la formation de bases puriques et d'acide urique. Le SLT peut être spontané ou secondaire à l'instauration d'un traitement spécifique de type corticothérapie ou chimiothérapie. Le SLT associe classiquement un taux d'acide urique élevé, une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie<sup>63</sup>.

**Tableau 6.** Critères de SLT selon la classification de *Cairo et Bishop*

Anomalies métaboliques	Critères biologiques	Retentissement clinique
Hyperuricémie	Acide urique > 475,8 µmol/l (adultes) ou > LSN chez les enfants)	
Hyperphosphatémie	Phosphore > 1,5 mmol/l (adultes) ou > 2,1 mmol/l (enfants)	
Hyperkaliémie	Potassium > 6 mmol/l	Troubles du rythme cardiaque ou décès probablement liés à l'hyperkaliémie
Hypocalcémie	Calcémie corrigée < 1,75 mmol/L ou calcium ionisé < 0,3 mmol/l	Troubles du rythme cardiaque, mort subite, troubles neuromusculaires (tétanie, paresthésies, signe de Trousseau), hypotension, défaillance cardiaque probablement liée à l'hypocalcémie
Insuffisance rénale aiguë	Augmentation du taux de créatinine sanguine de 26,5 µmol/l (ou > 1,5 LSN si absence de valeur de référence)	Oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures)

L'urgence thérapeutique du SLT est liée au degré d'IRA et des troubles ioniques menaçant notamment sur les plans cardiovasculaire et neurologique. L'IRA est due à la précipitation de cristaux phosphocalciques et d'acide urique. L'hypocalcémie paradoxale résulte de ce processus de précipitation. L'IRA limite la clairance des composés ioniques et conduit à la majoration des troubles métaboliques. Les facteurs de risque classiques de SLT sont liés à la tumeur (type histologique, degré d'agressivité, étendue de la masse tumorale) et au type de traitement instauré (chimiothérapie intensive)<sup>64,65</sup>.



**Figure 5.** Risques de SLT selon les types et caractéristiques d’hémopathies malignes

Concernant la prise en charge thérapeutique, l’objectif est avant tout la prévention du SLT et de l’IRA.

Elle consiste à :

- Identifier les patients à haut risque/risque intermédiaire de SLT
- Arrêter toute supplémentation en potassium et/ou en phosphore et ne pas corriger une hypocalcémie asymptomatique
- Maintenir une diurèse abondante
- En cas de taux d’acide urique élevé, le recours aux uricolytiques de type rasburicase à la posologie de 0,2 mg/kg est privilégié (une ou deux injections). En pratique, une administration d’une dose unique de 7,5 mg de rasburicase par voie intraveineuse est souvent suffisante.

En cas de SLT avéré, il est nécessaire de poursuivre ces mesures. L’épuration extrarénale est utilisée en cas de trouble métabolique menaçant ou en cas d’hyperphosphatémie persistante au-delà de 2 mmol/l. L’alcalinisation des urines n’est plus recommandée<sup>63</sup>.

## 1.7.2 Urgences compressives

### 1.7.2.1 Syndrome cave supérieur

Le syndrome cave supérieur (SCS) regroupe un ensemble de signes cliniques et symptômes résultant de l’obstruction et/ou de la compression extrinsèque de la veine cave supérieure (VCS) (**Tableau 7**). Dans plus de 90% des cas, le SCS est causé par la présence d’un syndrome tumoral infiltrant le médiastin antérieur ou moyen.

Le LBDGC ainsi que le LBPM font partie des principaux cancers responsables de cette complication. La VCS supporte environ un tiers du retour veineux de la tête au coeur. Lors d'une compression de la VCS, le flux sanguin est redirigé vers un système de circulation collatérale de la veine cave inférieure ou de la veine azygos. Il en découle une augmentation de la pression cervicale. La sévérité des symptômes dépend du degré de rétrécissement endoluminal de la VCS et de sa rapidité d'installation. Dans de rares cas, une obstruction quasi totale de la VCS peut entraîner une défaillance hémodynamique ou neurologique en raison d'un oedème cérébral.

**Tableau 7.** Signes cliniques et symptômes du syndrome cave supérieur<sup>66</sup>

Signes / symptômes	Fréquence
Oedème facial	82%
Oedème du membre supérieur	46%
Circulation veineuse collatérale cervicale / thoracique	63% / 53%
Dyspnée	54%
Toux	54%
Syncope	10%
Céphalées	9%

En cas de suspicion clinique de SCS, il est nécessaire de réaliser un angioscanner thoracique et des troncs supra-aortiques afin d'évaluer son étendue et de rechercher la présence d'une thrombose associée. En cas de thrombose avérée, une anticoagulation curative par héparine sera débutée. Le patient doit être maintenu en position semi-assise. Il est nécessaire d'assurer une oxygénation satisfaisante et de recourir à un support ventilatoire en cas de défaillance respiratoire. Le recours à un système de stenting est très rare dans le cas du LBDGC s'agissant d'une tumeur particulièrement chimiosensible.

### 1.7.2.2 Infiltration et/ou compression d'organe(s)

#### 1.7.2.2.1 Compression médullaire/syndrôme de la queue de cheval

La compression médullaire (CM) secondaire à une étiologie néoplasique concerne environ 6% des patients atteints de cancer<sup>67</sup>. En dehors des cancers solides régulièrement compliqués de métastases vertébrales, les HM de type myélome multiple et lymphomes sont responsables d'atteintes du rachis et de la moelle épinière. Le LBDGC est l'un des LNH les plus pourvoyeurs de CM. Sur le plan physiopathologique, la plupart des cas de CM sont secondaires à une atteinte osseuse vertébrale atteignant la moelle épinière. Une atteinte paravertébrale peut également être responsable de CM via l'atteinte des foramens.

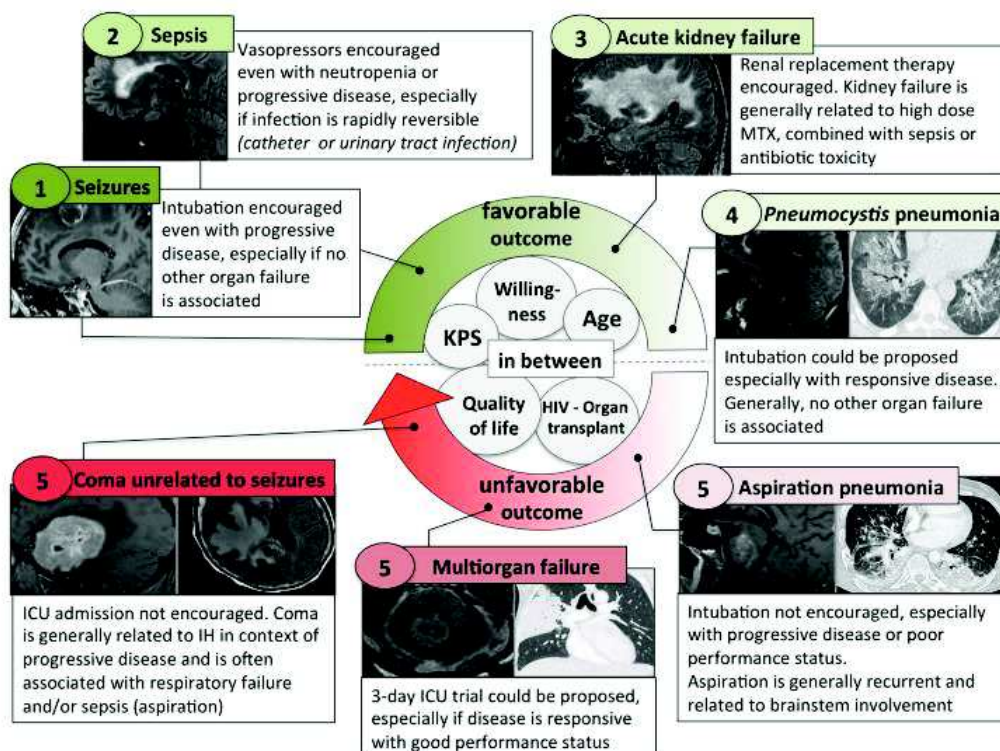
Les cas de CM secondaires à une infiltration tumorale intramédullaire ou neuro-méningée sont plus rares. En cas d'atteinte située sous le cône terminal de la moelle épinière, on parle de syndrome de la queue de cheval. Il s'agit d'une urgence thérapeutique compte tenu du caractère potentiellement irréversible de certaines lésions. La présentation clinique est variable selon la localisation des lésions et le degré de compression. Il existe des douleurs en regard de l'atteinte dans 50 à 90% des cas. Environ 1 patient sur 2 présente un déficit neurologique sensitif et/ou moteur ou des troubles sphinctériens. L'IRM médullaire est l'imagerie diagnostique de choix afin de préciser l'étendue des lésions. En cas de diagnostic confirmé ou de lésions hautement menaçantes, un avis chirurgical spécialisé est impératif. La réalisation d'une intervention chirurgicale de type laminectomie ou décompression antérieure permet essentiellement de diminuer les douleurs et le risque de séquelles neurologiques à long terme en stabilisant le rachis<sup>68</sup>. Dans l'attente de la mise en place d'un traitement spécifique, une corticothérapie à haute dose peut être instaurée. En cas de lésion non opérable, une radiothérapie à visée antalgique et décompressive peut être proposée. Une cohorte rétrospective française<sup>69</sup> a analysé 66 patients atteints de CM secondaires à un lymphome dont 70% des cas correspondaient à un LBDGC. L'atteinte était mono-étagée dans environ deux tiers des cas. L'étage vertébral thoracique était le premier concerné (47%) suivi de l'étage lombaire (38%). Trente-et-un patients (47%) ont été pris en charge chirurgicalement à la phase initiale. L'intervention a été réalisée chez 28 patients (42%) avant l'introduction de la chimiothérapie sans aucun impact tant sur la survie globale que sur la survie sans progression.

Du fait du caractère chimiosensible du LBDGC, la discussion d'une intervention chirurgicale doit s'effectuer au mieux dans les 24 premières heures suivant le diagnostic de CM et ne doit pas retarder l'instauration du traitement spécifique.

#### 1.7.2.2.2 Envahissement cérébral

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la survenue de défaillances vitales secondaires à une infiltration tumorale cérébrale<sup>70</sup>. Dans le cas du LBDGC, le sous-type primitif du SNC (aussi connu sous le terme de lymphome cérébral primitif) est majoritairement concerné. Il représente environ 1% des LNH et 3% de l'ensemble des tumeurs cérébrales. La présentation clinique est souvent dominée par un changement de comportement, des troubles de la mémoire et du langage, un déficit moteur focal et des signes d'hypertension intra-crânienne. Une localisation intra-oculaire synchrone peut être présente jusqu'à 20% des cas sous la forme d'une uvéite chronique<sup>71</sup>. Dans de rares cas, l'extension majeure des lésions au sein du parenchyme cérébral peut conduire à la survenue de complications menaçant le pronostic vital.

Une étude rétrospective française publiée en 2021 rapporte les caractéristiques et le pronostic de 101 patients atteints de lymphomes primitifs du SNC nouvellement diagnostiqués ou en cours de traitement admis en réanimation. Il s'agissait en grande majorité de LBDGC primitif du SNC (97%). Le motif principal d'admission était la survenue d'un coma pour 47% des patients suivi d'une détresse respiratoire aiguë (DRA) secondaire à un processus infectieux (32%). Une crise convulsive associée à un état comateux était présente chez 11% des patients lors de l'admission. Les taux de mortalité en réanimation, hospitalière et à 6 mois étaient respectivement de 26%, 47% et 53%. Plusieurs facteurs étaient associés à un risque plus important de mortalité hospitalière et à 6 mois tels que le recours à la ventilation mécanique ou aux catécholamines. Un état d'immunodépression sous-jacent (infection à VIH) était fortement associé à la mortalité intra-hospitalière. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande cohorte publiée centrée sur le pronostic des lymphomes primitifs du SNC admis en réanimation. Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont modélisé les principales complications rencontrées dans le lymphome primitif du SNC (**Figure 6**). A l'admission en réanimation, des renseignements pertinents concernant les comorbidités, l'indice de Karnofsky, la qualité de vie du patient, le statut d'immunodépression ainsi que le statut de la maladie sont indispensables à l'orientation de la prise en charge<sup>72</sup>.



**Figure 6.** Situations critiques rencontrées à l'admission en réanimation d'un lymphome primitif du SNC en fonction de la sévérité et du pronostic du motif d'admission (d'après Decavèle et al.<sup>72</sup>)



#### 1.7.2.2.3 Détresse respiratoire aiguë

La survenue d'une DRA dans le cadre d'un LBDGC est essentiellement liée à une compression extrinsèque (rarement intrinsèque) des voies aériennes supérieures ou inférieures par une atteinte ganglionnaire massive. Environ 24% des LBDGC présentent des manifestations intrathoraciques au diagnostic<sup>73</sup>. Le LBPM est particulièrement à risque de menacer la ventilation en raison de la forte masse tumorale. L'infiltration des structures thoraciques adjacentes est fréquente telle qu'une effusion pleurale ou péricardique dans 30 à 50% des cas. Dans 75% des cas, la masse tumorale présente un caractère dit « bulky » (plus grand diamètre >10 cm) bien que le stade soit souvent localisé<sup>74</sup>. Le principe thérapeutique est similaire à celui du SCS : mettre en place une anticoagulation préventive en l'absence de thrombose avérée et initier rapidement un traitement spécifique. Le recours à une trachéotomie de sauvetage est rarissime du fait du caractère cortico/chimiosensible de ces lymphomes.

#### 1.7.2.2.4 Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente des hémopathies lymphoïdes B. Deux processus physiopathologiques sont majoritairement à l'origine de la survenue d'une IRA :

- L'IRA d'origine obstructive due à une compression extrinsèque ou intrinsèque des voies urinaires excrétrices, elle concerne essentiellement les LNH.
- L'IRA liée à la toxicité secondaire d'une protéine monoclonale (myélome multiple ou maladie de Waldenström) ou à des désordres métaboliques (SLT spontané ou induit).

Dans le cas du LBDGC, l'IRA est le plus souvent reliée à une compression extrinsèque du tractus urinaire en raison d'atteintes ganglionnaires rétropéritonéales. En 2019, l'équipe de Javaugue *et al.*<sup>75</sup> s'intéresse à une cohorte de 52 patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs B de bas et haut grades avec atteinte néphrologique prouvée à la biopsie rénale. Huit patients étaient atteints de LBDGC dont 75% présentaient une IRA au diagnostic. Il s'agissait dans la plupart des cas d'une IRA sans composante néphrotique chez les patients atteints de LNH de haut grade. Sept patients sur 8 présentaient une hypertrophie rénale bilatérale secondaire à un envahissement de l'interstitium rénal. Le LBDGC primitif rénal est une entité extrêmement rare, de l'ordre de 0,7% des lymphomes primitifs extraganglionnaires. A noter que l'atteinte rénale spécifique du LBDGC est associée à un pronostic péjoratif du fait du risque de rechute neuro-méningée précoce plus important<sup>29,76</sup>.

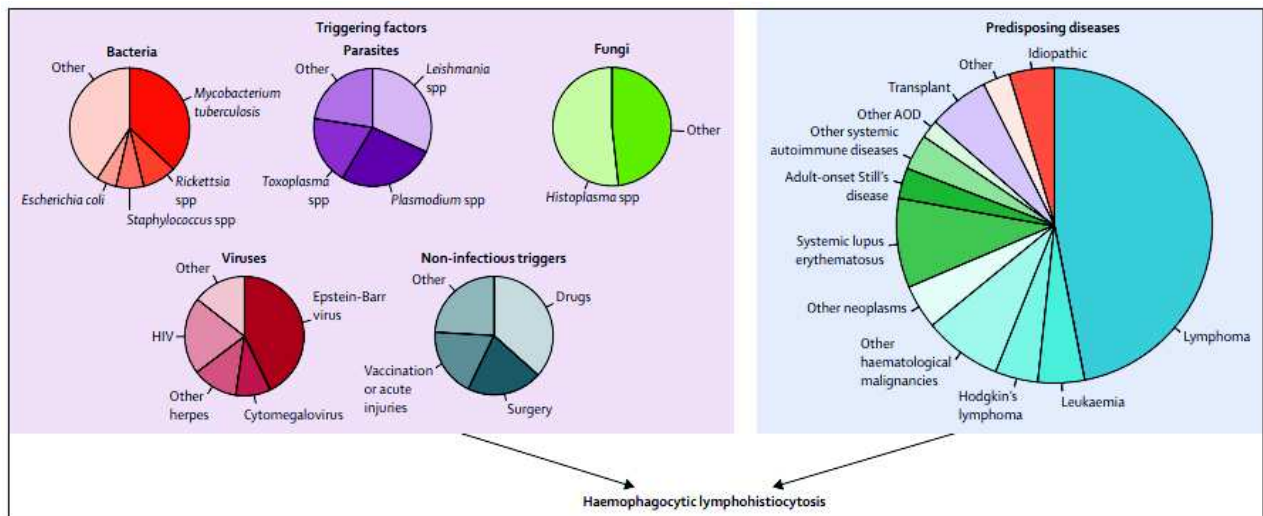
### 1.7.3 Syndrome d'activation macrophagique

#### 1.7.3.1 Définition et principales étiologies

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) correspond à un état hyper-inflammatoire faisant suite à une dérégulation de la réponse immunitaire cytotoxique. On distingue 2 catégories de SAM :

- Les SAM primaires, d'origine génétique et survenant dans l'enfance, impliquant un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T effecteurs et des cellules Natural Killer (NK).
- Les SAM secondaires, dit acquis, dont les causes sont multiples, majoritairement infectieuses, tumorales et auto-immunes.

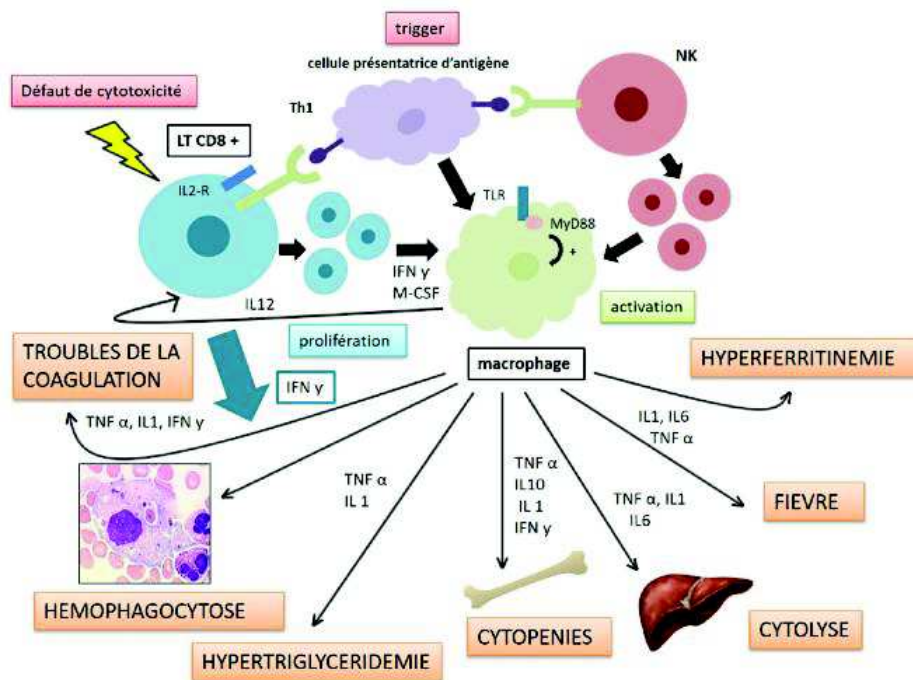
Dans un contexte néoplasique, le SAM peut être présent dès le diagnostic, survenir en cours de traitement ou en situation de rechute. Le LBDGC fait partie des HM les plus fréquemment associées au SAM après les LNH de type T. Un trigger infectieux est parfois identifié en tant que co-déclencheur. Plusieurs types d'infections, essentiellement virales et bactériennes, sont reconnues comme hautement pourvoyeuses de SAM (virus EBV, CMV, famille des virus herpes, VIH, Escherichia coli, germes intracellulaires, tuberculose, parasitoses).



#### 1.7.3.2 Physiopathologie

La compréhension des phénomènes physiopathologiques à l'origine du SAM a été rendue possible par l'étude des formes génétiques familiales. Le mécanisme commun à l'origine d'un SAM est un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ et NK.

Il entraîne une stimulation prolongée des récepteurs Toll-like (TLR) et une activation non contrôlée des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) ainsi que des lymphocytes T effecteurs faisant partie de l'immunité innée. Le défaut d'élimination des antigènes entraîne une prolifération massive des cytokines pro-inflammatoires produites par les lymphocytes T (TNF-alpha, IFN-gamma, IL-1b, IL-6). L'orage cytokinique se traduit alors par une réponse inflammatoire disproportionnée et un tableau clinique particulièrement bruyant pouvant conduire à la défaillance multiviscérale<sup>77</sup>. D'autres mécanismes peuvent être impliqués dans la physiopathologie du SAM. La protéine intracellulaire MYD88 (pour «*myeloid differentiation primary response 88*») intervient dans la voie de signalisation du même nom et permet de faire le lien entre certains TLR et des facteurs de transcription génétique. Une stimulation prolongée du TLR9 ou de la voie MYD88 dérégulerait ces dernières et interviendrait dans la genèse du SAM<sup>78</sup>.

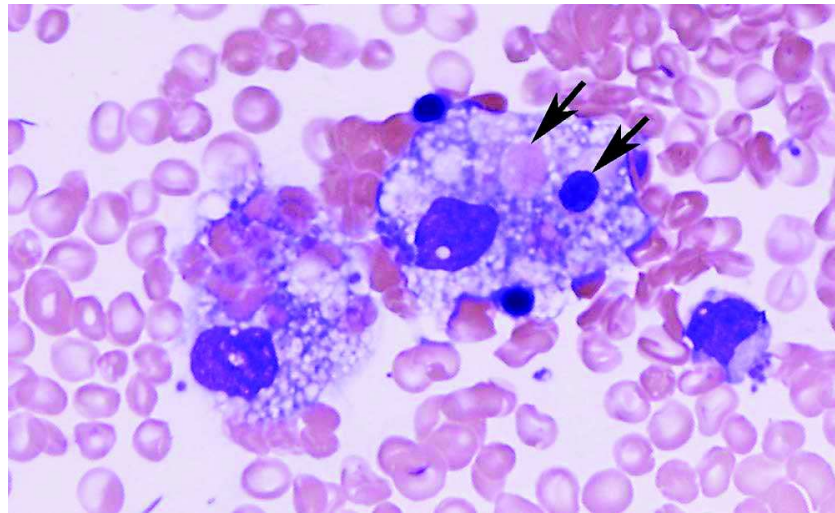


**Figure 8.** Physiopathologie du SAM (d'après Valade et al.<sup>79</sup>)

### 1.7.3.3 Mode de présentation

Cliniquement, il existe une fièvre quasi constante souvent accompagnée d'une altération de l'état général. D'autres signes tels que la présence d'organomégalies peuvent venir compléter le tableau clinique. Les anomalies biologiques sont nombreuses et non spécifiques rendant le diagnostic difficile. La présence de cytopénies est un élément clef du diagnostic. Une anémie normochrome normocytaire hypo ou arégénérative est constante. Elle peut être associée à une thrombopénie et à une leucopénie<sup>80</sup>.

Concernant l'aspect cytologique, la présence d'hémophagocytose est un élément important contribuant au diagnostic de SAM mais souvent manquant au début des symptômes. Le myélogramme est l'examen de choix à la recherche d'images d'hémophagocytose, plus sensible que la BOM. La moelle est dans la majorité des cas pauvre, l'hémophagocytose est représentée par des vacuoles intracytoplasmiques histiocytaires contenant des éléments figurés du sang ainsi que leurs précurseurs. Ces images peuvent également être observées au niveau tissulaire (ganglions lymphatiques, foie, rate).



**Figure 9.** Frottis de moelle osseuse (myélogramme) : images d'hémophagocytose. Visualisation de macrophages spumeux contenant des éléments érythroïdes précurseurs et matures phagocytés.

#### 1.7.3.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic de SAM repose sur une association de signes cliniques et biologiques dont les critères historiques proposés par la « Histiocyte Society » datent de 1991 et ont été révisés en 2004<sup>81</sup>. La présence d'au moins 5 critères sur 8 suggèrent une haute probabilité de SAM. Ces critères ont été validés initialement en population pédiatrique puis étendus à l'adulte. Néanmoins, ils demeurent peu utilisés en pratique courante du fait d'analyses non réalisables en routine. Depuis 2014, le Hscore comprenant 12 variables a été validé pour l'aide au diagnostic de SAM par l'équipe de Fardet<sup>82</sup>. L'utilisation en pratique quotidienne est simple et accessible en ligne (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>). Un HScore > 169 est en faveur d'un diagnostic de SAM avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 86%. Il introduit pour la première fois l'immunodépression comme critère diagnostique soulignant l'importance des facteurs étiologiques prédisposants au SAM.

**Tableau 8.** Score de Saint-Antoine (Hscore) selon *Fardet et al.*<sup>82</sup>

Critères	Hscore (points)
<b>Cliniques</b>	Immunosuppression connue (18)  Etat fébrile <ul style="list-style-type: none"><li>• 38,4-39,4°C (33)</li><li>• &gt;39,4°C (49)</li></ul> Organomégalie <ul style="list-style-type: none"><li>• Hépatomégalie ou splénomégalie (23)</li><li>• Hépatomégalie et splénomégalie (38)</li></ul>
<b>Biologiques</b>	Cytopénies (2 lignées 24 pts, 3 lignées 34 pts) <ul style="list-style-type: none"><li>• Hémoglobine &lt; 9,2 g/dl</li><li>• Leucocytes &lt; 5 G/l</li><li>• Plaquettes &lt; 110 G/l</li></ul> Hyperferritinémie <ul style="list-style-type: none"><li>• 2000-6000 µg/l (35)</li><li>• &gt;6000 µg/l (50)</li></ul> Hypertriglycémie <ul style="list-style-type: none"><li>• 1,5-4 mmol/l (44)</li><li>• &gt;4 mmol/l (64)</li></ul> ASAT > 30 UI/l (19) Fibrinogène < 2,5 g/l (30)
<b>Histologique</b>	Hémophagocytose médullaire (35)

#### 1.7.3.5 Pronostic et prise en charge

Il s'agit d'une complication rare mais potentiellement mortelle. L'évolution spontanée est fatale en l'absence de traitement. Le taux de mortalité est de 20 à 60% chez les patients atteints d'une HM associée<sup>77</sup>. Certains facteurs sont associés à une mortalité plus importante tels que l'âge supérieur à 50 ans, la présence de cytopénies profondes, d'une hyperferritinémie supérieure à 50 000 µg/l, d'une coagulation intravasculaire disséminée ou encore d'une cholestase hépatique. La rechute est possible après une évolution favorable.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique repose sur 3 axes :

- 1) L'identification et l'éradication du facteur causal est l'élément essentiel : dans le cas d'un LBDGC, la mise en place d'une préphase de traitement par corticothérapie ou l'initiation d'une chimiothérapie.
- 2) Le traitement symptomatique : support transfusionnel en cas de cytopénies profondes, correction de troubles de l'hémostase ou hydro-électrolytiques, couverture antibiotique à large spectre en cas de neutropénie associée.
- 3) La suppression de l'orage cytokinique via le recours à des traitements immunodépresseurs :
  - La corticothérapie à forte dose est particulièrement utilisée dans les cas de SAM associés aux lymphomes ainsi qu'aux SAM d'origine auto-immune ou auto-inflammatoire.
  - L'étoposide (VP-16), un agent anti-néoplasique de type inhibiteur de la topo-isomérase II, a une action sélective sur les lymphocytes TCD8+ activés. Administré par voie intraveineuse à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>, son action s'effectue sous 48 heures environ. Il est associé à une diminution de la mortalité en cas de SAM induit par des infections ou des cancers. La toxicité principale est hématologique de type myélosuppressive. La posologie doit être adaptée à la fonction rénale.
  - La ciclosporine ainsi que les immunoglobulines intraveineuses n'ont que peu d'intérêt dans le cas de SAM associés aux HM.
  - Les anticorps monoclonaux (anti-IL6, anti-IL1, anti-CD20) peuvent être utilisés dans le cas de SAM réfractaires ou de situations particulières, il ne s'agit pas d'un traitement de première intention.
  - D'autres voies thérapeutiques ont été étudiées. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK2, semblerait efficace sur la résolution des signes cliniques et biologiques avec un profil de tolérance acceptable. En effet, la production de cytokines pro-inflammatoires ainsi que la phosphorylation de la voie JAK/STAT sont des phénomènes impliqués dans la genèse du SAM<sup>83</sup>.

#### 1.7.4 Complications infectieuses

##### 1.7.4.1 Neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile est définie par la présence d'une température > 38,5°C en une prise ou >38°C à 2 heures d'intervalle associée à un compte de polynucléaires neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup> ou pouvant le devenir. La neutropénie peut être primaire ou secondaire. Dans le cas du LBDGC, elle est très rarement présente au diagnostic (sauf en cas d'envahissement médullaire du lymphome) et résulte le plus souvent de l'initiation d'une chimiothérapie hématotoxique.

Le sujet neutropénique est exposé à un risque d'infections graves pouvant conduire à un état de choc septique. Le risque infectieux est majeur en cas de neutropénie profonde  $< 100/\text{mm}^3$  et prolongée. Il s'agit d'une urgence thérapeutique conduisant à l'introduction sans délai d'une antibiothérapie à large spectre après la réalisation de prélèvements microbiologiques. Bien que souvent non documentée, les bactéries sont les micro-organismes les plus souvent incriminés dont les 2/3 correspondent à des bacilles Gram négatifs (BGN). La présence d'une neutropénie prolongée ( $> 7$  jours) est une situation à haut risque d'infections fongiques invasives (IFI)<sup>84</sup>. Les entités *Candida* et *Aspergillus* sont hautement pourvoyeuses d'infections fongiques. Des guidelines évaluant le risque de neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancer ont été élaborées en fonction des caractéristiques du patient ainsi que du type de chimiothérapie employé<sup>85,86</sup>. Il est recommandé d'avoir recours aux facteurs de croissance chez les patients ayant un risque de neutropénie fébrile  $> 20\%$ . Le régime R-CHOP21 est classé en risque intermédiaire de neutropénie fébrile. Le nadir des leucocytes est généralement observé vers J10 suivant l'initiation de la cure. En 2019, Clausen *et al.*<sup>87</sup> ont évalué l'impact sur la survie de la profondeur de la neutropénie après un premier cycle de R-CHOP chez les patients atteints de LBDGC. Les groupes de patients ayant expérimenté une neutropénie de grade 3 ou 4 avaient un pronostic défavorable par rapport aux grades 0 à 2.

#### 1.7.4.2 Choc septique

Le choc septique est l'un des motifs d'admission en réanimation les plus fréquents représentant environ 10 à 40% des cas chez les patients atteints d'une HM. Il est la conséquence d'une infection sévère favorisée par le statut d'immunodépression conféré par la pathologie en elle-même et les traitements cytotoxiques entrepris. Le taux de mortalité hospitalière du choc septique est variable, de l'ordre de 20 à 60%<sup>88</sup>. Depuis 2016, les définitions du sepsis et du choc septique ont évolué. Jusqu'alors, il était d'usage d'employer les termes de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), sepsis, sepsis sévère et choc septique. Les termes de SRIS et sepsis sévère ont été abandonnés.

La 3<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus concernant les états de sepsis et choc septique (SEPSIS-3) définit comme suit<sup>88</sup> :

- Le terme de sepsis comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. La dysfonction d'organe liée au sepsis est évaluée et graduée à partir du score pronostique SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>89</sup>. Ce score repose sur 6 variables représentant chaque grande fonction vitale (détails en **Annexe 1**). En pratique clinique, le sepsis est défini par l'augmentation du score SOFA d'au moins 2 points liée à une infection.

- Le terme de choc septique est défini par l'association de 3 critères :
  - 1) présence d'un sepsis
  - 2) besoin d'amines vasopressives (AV) pour maintenir une pression artérielle moyenne  $\geq 65$  mmHg
  - 3) un taux de lactates artériels  $>2$  mmol/l malgré un remplissage vasculaire adéquat (marqueur d'hypoperfusion périphérique)

A noter que le score quick SOFA (qSOFA) a été développé afin d'identifier les patients graves en utilisant des critères simplifiés utilisables hors réanimation : pression artérielle systolique  $\leq 100$  mmHg, fréquence respiratoire  $> 22$  cycles/min, confusion (Glasgow score  $< 15$ ). La présence d'au moins 2 critères justifie un monitoring clinique et biologique accru. Le choc septique est urgence médicale absolue. La prise en charge thérapeutique doit débuter le plus rapidement possible. Elle repose sur des mesures multiples (basées sur la *Surviving Sepsis Campaign* publiée en 2016<sup>90</sup>) mises en œuvre dans l'heure suivant le diagnostic en secteur de réanimation<sup>90</sup> :

- Mesure du taux de lactates artériels, réitération de la mesure en cas de lactates  $>2$  mmol/l (cinétique)
- Réalisation de prélèvements infectieux avant la mise en place d'une antibiothérapie précoce et à large spectre
- Prise en charge hémodynamique : oxygénation, expansion volémique par cristalloïdes (30 ml/kg).
- En cas d'échec du remplissage, le recours à la noradrénaline comme vasopresseur de premier choix avec une titration afin de maintenir un objectif de pression artérielle moyenne  $\geq 65$  mmHg.

## 1.7.5 Complications inhérentes aux thérapies ciblées

### 1.7.5.1 Syndrome de relargage cytokinique

Sur le plan physiopathologique, le CRS est un ensemble de manifestations inflammatoires systémiques en réponse à l'administration d'un anticorps ou de cellules CAR-T résultant de l'activation immunitaire et de la libération de cytokines. Après reconnaissance de la cible antigénique, la cellule effectrice entraîne l'activation, la prolifération et le relargage de cytokines telles que l'IL-2, l'IFN-gamma, le TNF-alpha. Ces molécules sont à leur tour capables d'activer le système monocytes/macrophages et la production d'un large spectre de cytokines pro-inflammatoires (incluant IL-1, IL-6, IFN-gamma, IL-10, MCP1) et dont l'élévation importante de la CRP et du taux de ferritine en sont les témoins.



Des niveaux élevés de cytokines sont corrélés à l'activité antitumorale et à l'augmentation de la survenue et de la sévérité du CRS<sup>91</sup>. Les symptômes sont variés et peuvent survenir dès le premier jour jusqu'à trois semaines après l'injection de CAR-T. La fièvre, parfois très élevée, est souvent le premier symptôme à apparaître. D'autres symptômes aspécifiques tels que la fatigue, les céphalées, des arthromyalgies ainsi que des symptômes neurologiques divers peuvent apparaître de manière concomitante. Dans les cas les plus sévères, des défaillances viscérales de type choc vasoplégique, détresse respiratoire hypoxique, dysfonctions cardiaques, coagulopathies ont été décrites. Le CRS est la complication la plus fréquente après réinjection de CAR-T, l'incidence varie de 30 à 100% et de l'ordre de 10 à 30% pour les CRS de grades sévères (3-4)<sup>92</sup>.

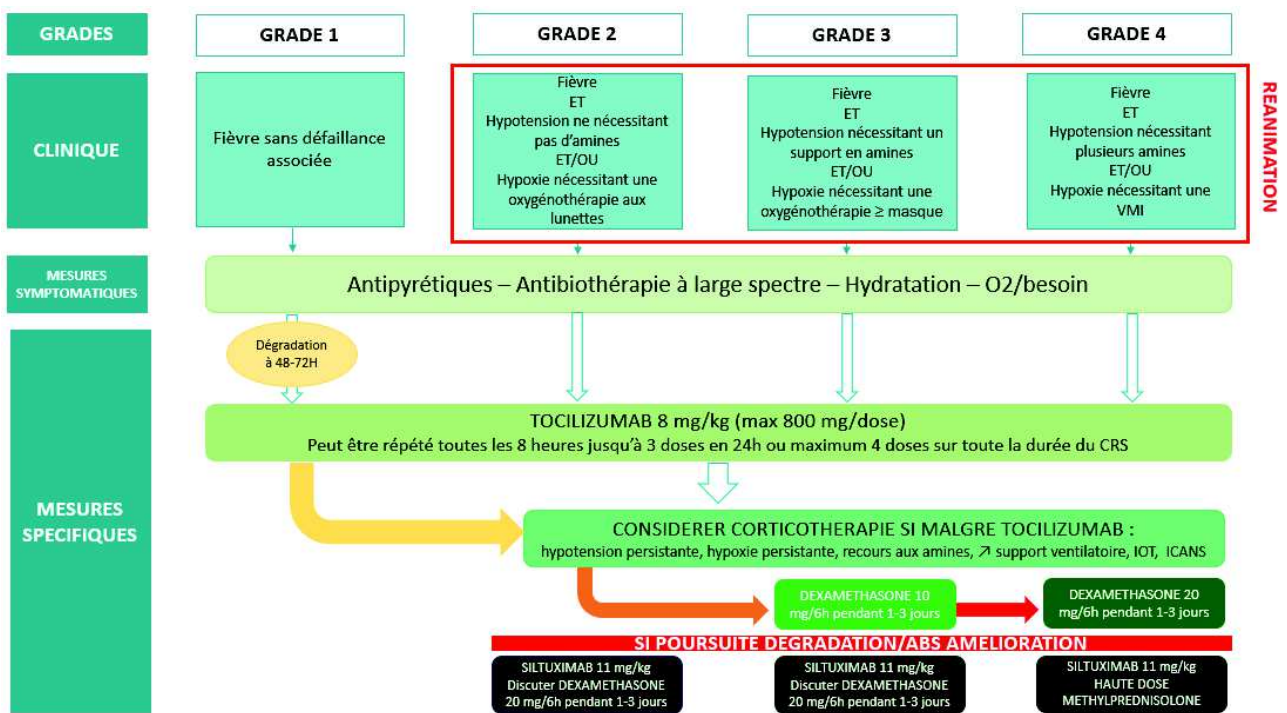
#### 1.7.5.2 Toxicité neurologique

Les complications neurologiques sont regroupées sous le terme général d'ICANS (*Immune Effector Cell Associated-Neurotoxicity Syndrome*) et de CRES dans le cadre des CAR-T cells. Il s'agit du second effet indésirable le plus fréquent après le CRS. La présentation clinique est extrêmement polymorphe : syndrome confusionnel, céphalées, troubles phasiques et praxiques, troubles de l'attention/concentration, mouvements anormaux, épilepsie. Dans les cas les plus graves, ces manifestations peuvent conduire jusqu'à un état de coma, d'hémorragies, d'oedèmes intracérébraux voire de nécrose corticale laminaire. De la même manière que le CRS, le degré de sévérité est corrélé à l'augmentation des paramètres biologiques inflammatoires tels que la CRP, la ferritine, l'IL-6. L'incidence varie entre 12 et 55 % selon les études. Il peut survenir de manière indépendante ou accompagner un CRS auquel il succède dans la plupart des cas. Le délai médian d'apparition des premiers symptômes est d'environ 4 jours suivant la perfusion de cellules CAR-T avec un délai de neurotoxicité maximale d'un jour après le début des symptômes. La durée des symptômes du CRES est généralement comprise entre 2 et 4 jours. Dans 10% des cas, la neurotoxicité peut être retardée de 3 à 4 semaines après la réinjection<sup>93</sup>. A ce jour, ces mécanismes neurotoxiques ne sont que partiellement élucidés. Les processus physiopathologiques sont complexes associant dysfonction vasculaire, activation endothéliale avec coagulopathie, fuite capillaire. En conséquence, la barrière hémato-méningée fragilisée faciliterait le passage des cytokines pro-inflammatoires dans le SNC. L'événement primaire à l'origine de cette fragilisation est discuté entre 2 hypothèses : toxicité directe des cellules CAR-T cells pénétrant le SNC et/ou toxicité neurologique des cytokines inflammatoires produites par les cellules diffusant au SNC<sup>94</sup>.

### 1.7.5.3 Prise en charge

La difficulté de prise en charge de ces complications est de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel sous-jacent ou concomitant pouvant mimer le même tableau clinique et biologique (sepsis, SAM). La prise en charge thérapeutique varie selon le degré de sévérité du CRS et de l'ICANS et découle de ce fait du système de gradation de la toxicité. L'enjeu actuel est de standardiser au maximum la prise en charge de ces 2 complications et notamment en réanimation. Le système de gradation du CRS et du CRES a évolué depuis les premiers essais cliniques CAR-T réalisés. Dans un premier temps, le CRS a été gradé selon la classification CTCAE v4.03. En 2014, Lee *et al.*<sup>95</sup> proposent une classification du CRS avec des indicateurs spécifiques de réponse du patient en fonction du recours aux amines et des besoins en oxygène. En 2018, l'université de Pennsylvanie propose un nouveau système de gradation controversé classant un CRS en grade 3 dès le recours à une procédure de remplissage vasculaire<sup>96</sup>. La même année, l'équipe de Neelapu<sup>97</sup> publie le système CARTOX très similaire à celui de Lee utilisant les paramètres de température, pression artérielle, saturation et défaillance d'organe pour la gradation du CRS. En 2019, la Société Américaine de Transplantation et de Thérapie Cellulaire (ASTCT) publie une nouvelle conférence de consensus faisant actuellement référence pour la prise en charge du CRS et de l'ICANS<sup>98</sup>.

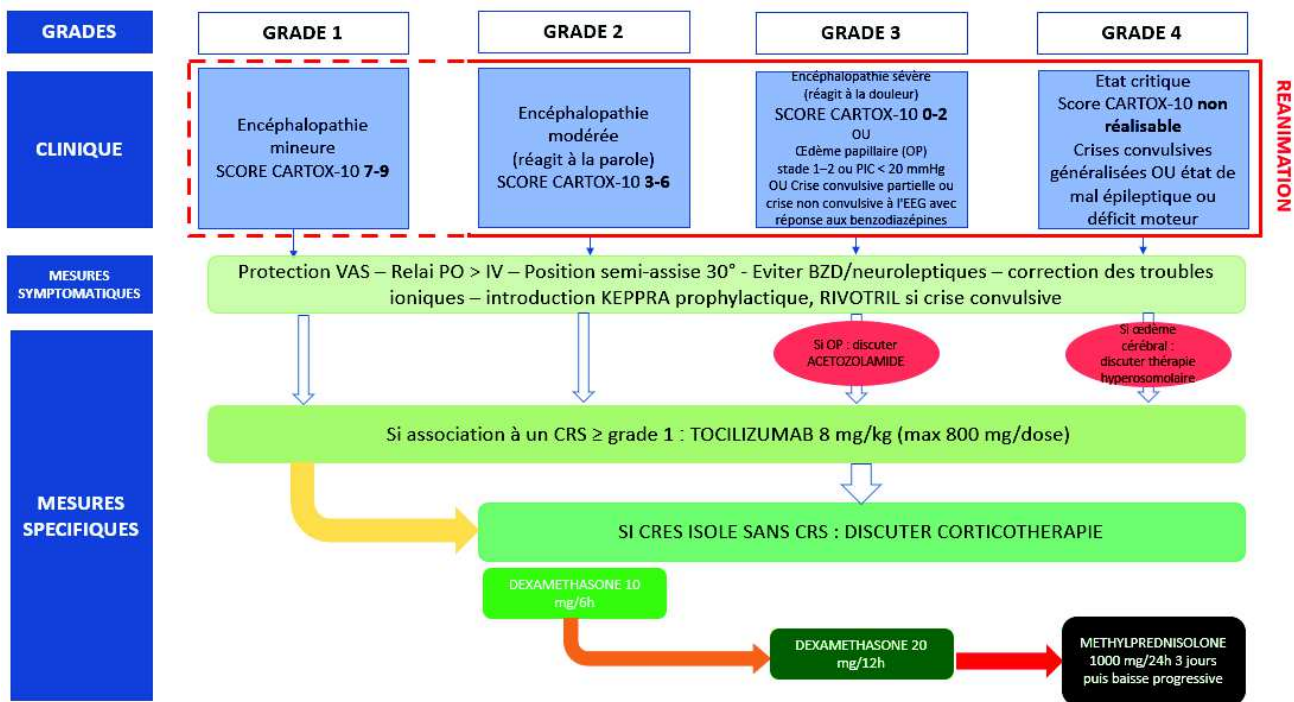
Globalement, la prise en charge thérapeutique du CRS repose sur un ensemble de mesures symptomatiques (hydratation, antibiothérapie à large spectre, traitement antipyrétique) à mettre en place quelque soit son grade. Le recours au tocilizumab (anti-IL6R) à la dose de 8 mg/kg (pour une dose totale maximale de 800 mg par injection) est discuté dès l'apparition d'un grade 2 ou d'un grade 1 mal toléré malgré mesures symptomatiques optimales. Le grade 3 est défini par la présence d'une hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage et nécessitant des AV et/ou une défaillance respiratoire nécessitant au minimum un support ventilatoire au masque<sup>98</sup>. En l'absence de réponse au tocilizumab, une corticothérapie systémique doit être envisagée. Le siltuximab (anti-IL6) sera envisagé en dernier recours.



**Figure 10.** Algorithme de prise en charge du CRS (adapté d'après Yakoub-Agha et al.<sup>92</sup>, Ragoonanan et al.<sup>99</sup>)

Tous symptômes neurologiques survenant au décours d'une injection d'anticorps bispécifique ou de cellules CAR-T doivent être considérés comme les témoins d'un ICANS/CRES. En cas de suspicion d'ICANS, les examens complémentaires à réaliser en première intention sont l'IRM cérébrale et l'électroencéphalogramme. En France, le score CARTOX-10 chez l'adulte permet de rapidement dépister un début d'encéphalopathie et de grader l'ICANS. Il est coté sur 10 et se décompose en 4 parties : une épreuve d'orientation spatio-temporelle (ville, mois, année, nom de l'hôpital, nom du président de la république/5 points), une épreuve de dénomination d'objets (/3 points), écrire une phrase simple (/1 point), une épreuve de soustraction (/1 point). Il est recommandé d'informer l'équipe de réanimation dès l'apparition d'un CRES de grade 1 et de transférer le patient en réanimation dès le grade 2 (**Figure 11**). Le praticien s'attachera à limiter le risque de dégradation neurologique en appliquant des mesures symptomatiques (correction des troubles ioniques, relai des traitements per os en intraveineux, limiter au maximum l'emploi de benzodiazépines, neuroleptiques). L'usage d'anticonvulsivants à titre préventif (en l'absence de convulsion clinique et infra-clinique à l'EEG) est controversé. La prophylaxie antiépileptique doit être discutée en fonction du patient et des comorbidités neurologiques préexistantes. Concernant la prise en charge spécifique, le tocilizumab n'est pas recommandé en l'absence de CRS associé. La corticothérapie est l'agent thérapeutique de choix pour la gestion de l'ICANS dès l'apparition d'un grade 2.

La dose recommandée varie et croît en fonction du grade de sévérité. La dexaméthasone est généralement privilégiée du fait de sa forte activité sur le SNC<sup>93,98</sup>.



**Figure 11.** Algorithme de prise en charge du CRES (adapté d'après Cornillon et al.<sup>93</sup>, Ragoonanan et al.<sup>99</sup>)

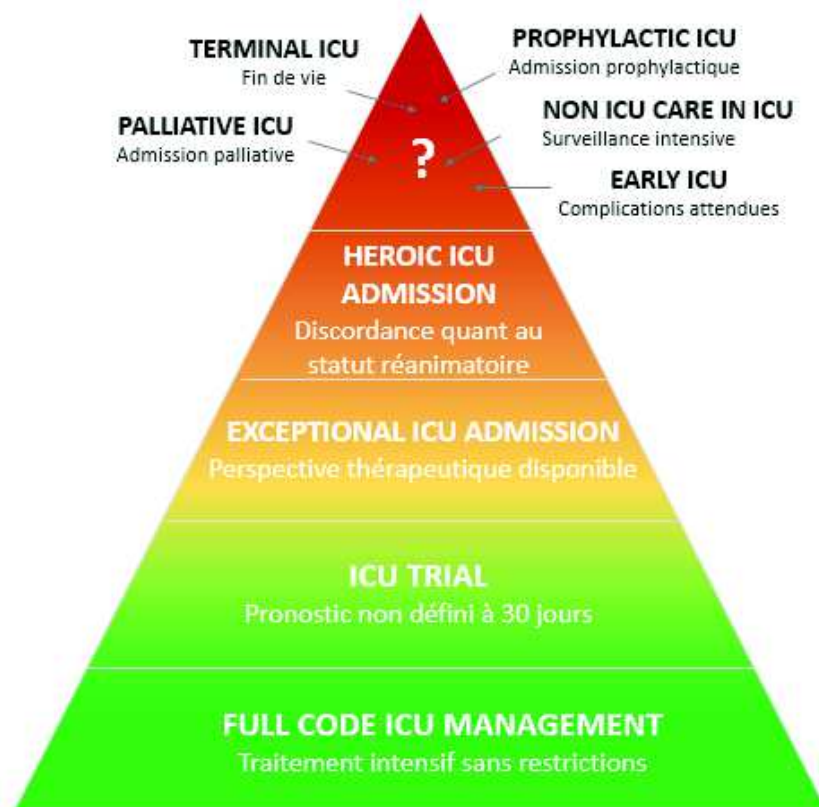
## 2 Problématique et objectifs

### 2.1 Place des hémopathies malignes en réanimation

Les patients atteints d'une HM sont exposés à un risque important de complications engageant le pronostic vital. Du fait de l'augmentation du nombre et de la survie des patients atteints de cancer, le nombre d'admissions en réanimation chez cette population croît d'année en année. Cette menace vitale résulte de processus souvent intriqués. Les complications peuvent être directement liées à l'infiltration d'organe(s), à l'étendue de la masse tumorale, aux traitements administrés et à l'état d'immunodépression sous-jacent. L'amélioration de leur pronostic est due à plusieurs raisons. Tout d'abord, l'avancée des thérapeutiques et la meilleure compréhension de la physiopathologie de ces complications ont permis d'optimiser leur prise en charge. De plus, il existe une propension à identifier le plus tôt possible les patients nécessitant des techniques spécifiques de suppléance d'organes. Plusieurs études ont montré une diminution importante de la mortalité en réanimation, avec des taux oscillant entre 34 et 68% selon les séries<sup>100</sup>. En 2013, le rapport d'une cohorte prospective de 1376 patients atteints d'une HM dont 1032 (75%) admis en réanimation fait état des principaux facteurs impactant leur survie. Environ un tiers des patients admis étaient suivis pour un LNH (31,6%), 2,5% pour un LH et 27,2% pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le délai médian d'admission était court, estimé à 4 jours après une hospitalisation. Les deux principales causes de transfert étaient la survenue d'une DRA ou d'un choc septique. Les patients étaient nouvellement diagnostiqués dans plus d'un tiers des cas. Plusieurs facteurs ont été associés à un risque plus important de mortalité tels que le recours à la ventilation mécanique invasive (VMI), à l'épuration extra-rénale (EER) ou encore aux AV. Concernant le devenir à plus long terme, le taux de mortalité à 1 an atteignait 56,7%. Cependant, six mois après l'admission, la plupart des patients ayant survécu au séjour étaient en mesure de poursuivre leur traitement hématologique<sup>101</sup>. Les différentes études ayant montré des résultats encourageants ont conduit à faire évoluer les politiques d'admission en secteur de soins intensifs.

De nos jours, les critères d'admission en réanimation ne reposent plus seulement sur la présence d'une ou plusieurs défaillances d'organes mais sur des objectifs bien précis. En 2011, l'équipe d'Azoulay *et al.*<sup>102</sup> distingue plusieurs catégories d'admissions en réanimation avec différents enjeux (de l'admission prophylactique à l'admission pour réalisation de soins intensifs maximalistes) et discute des admissions en situation terminale ou palliative (**Figure 12**). Le développement de nouvelles drogues ciblées, de thérapies cellulaires ainsi que la multiplication des lignes de traitement confirment la nécessité de redéfinir les modalités d'admission. Par exemple, la réanimation joue un rôle clé dans la prise en charge de la thérapie par CAR-T cells.

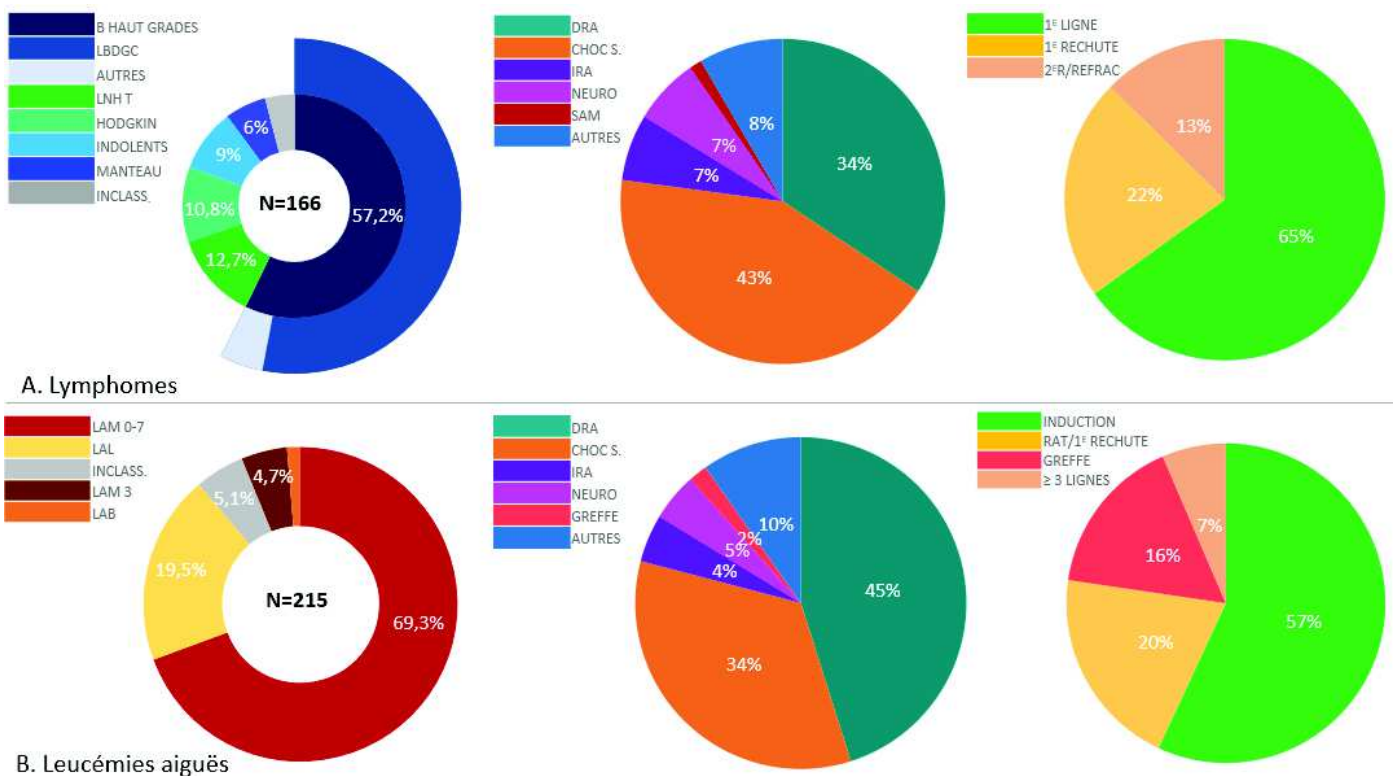
Or, la procédure s'applique à des patients en situation de rechute ou réfractaires ayant bénéficié de plusieurs lignes de traitement. Ces nouveaux enjeux suscitent certaines controverses sur le plan éthique. En effet, face au développement continu de la recherche, les questions du moment et de la proportionnalité de l'admission en réanimation restent débattues chez le patient hématologique. En 2014, le comité éthique de la Société Française d'Hématologie, composé d'un groupe de travail qui a réuni médecins hématologues et réanimateurs, distinguait quatre situations de pathologies et complications requérant des soins critiques. Il a été proposé en fonction de chaque cas de figure une aide à l'orientation thérapeutique selon le type et stade de la maladie, les perspectives de traitements possibles sur le plan hématologique et réanimatoire ainsi que les complications présentées<sup>103</sup>. La collaboration et l'anticipation entre l'hématologue et le réanimateur dans le parcours de soin sont essentielles au même titre que l'avis du patient quant à son devenir si ce dernier est en mesure de l'exprimer de manière éclairée. Enfin, l'une des problématiques les plus difficiles est de déterminer le moment approprié pour définir une limitation ou un arrêt des soins. La transition des soins maximalistes aux soins palliatifs est largement questionnée chez des patients souvent jeunes, atteints de pathologies complexes et évoluant au cours de leur prise en charge.



**Figure 12.** Nouveaux contrats d'admission en réanimation (d'après Azoulay et al.<sup>102</sup>)

## 2.2 Etat des lieux au Centre Henri Becquerel

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2020, nous avons pu identifier 381 patients ayant bénéficié d'au moins un transfert en réanimation au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen dont 166 atteints de lymphomes (43,6%) et 215 atteints de LA (56,4%). Ce résumé épidémiologique ne prend pas en compte les patients suivis pour une leucémie lymphoïde chronique, un myélome multiple ou un SMP ou SMD non acutisé. Parmi les principaux motifs d'admission, on retrouve essentiellement la DRA et le choc septique. Plus de la moitié des patients étaient admis durant la première ligne de traitement. Concernant les lymphomes, les LNH de type B de haut grade étaient les plus représentés (57,2%). Il s'agissait essentiellement de maladies de stades avancés III/IV (90,3%). En ce qui concerne les patients suivis pour une LA, le phénotype myéloïde était majoritaire (79%). Le pronostic était déterminé selon la classification ELN2017 pour le phénotype myéloïde et selon les caractéristiques cliniques, biologiques (âge, leucocytose, statut SNC, stade immature) et génétiques (caryotype, biologie moléculaire) pour le phénotype lymphoïde. Les catégories de risque étaient respectivement considérées comme « favorable », « intermédiaire » et « défavorable » pour 18,6% ; 25,6% et 48,9% des patients. On constate que 16% des patients ont été admis en réanimation au décours ou à distance d'une procédure d'allogreffe. Cependant le motif de transfert « complications spécifiques liées à une greffe de CSH » représentait une très faible minorité de patients (**Figure 13**). Le taux de mortalité globale en réanimation était de 30,7% dont 16,3% chez la population suivie pour un lymphome toute histologie confondue et 14,4% chez la population suivie pour une LA. Concernant les réadmissions ultérieures en réanimation, 64 patients (16,9%) ont eu recours à au moins un nouveau séjour au cours de leur prise en charge dont 25 suivis dans le cadre d'un lymphome et 39 dans le cadre d'une LA. Seuls 2 patients ont bénéficié de 3 réadmissions en réanimation. Le taux de mortalité en réanimation au terme d'au moins une réadmission était de 42,1%. Aucune analyse de survie n'a été réalisée sur cet échantillon compte tenu de l'hétérogénéité des différents types d'hémopathies malignes en termes de prise en charge et de pronostic.



LAB : leucémie aiguë biphénotypique / INCLASS : LAM inclassables / RAT : rattrapage

**Figure 13.** Epidémiologie des transferts en réanimation au Centre Henri Becquerel entre 2008 et 2020 : types d'hémopathies, motifs de transfert et lignes de traitement lors de l'admission.

### 2.3 Hypothèse principale

Un grand nombre d'études ont rapporté une amélioration du pronostic à court terme des patients atteints d'une HM nécessitant des soins critiques mais peu de données sont disponibles sur leur devenir à long terme. Comme évoqué précédemment, le LBDGC est une pathologie à haut risque de complications menaçant le pronostic vital qu'elles soient liées directement au degré d'atteinte de la maladie ou secondaires aux traitements entrepris. De plus, la plupart des études s'intéressent au pronostic à court terme des HM toutes histologies confondues dont les prises en charge thérapeutiques sont différentes en termes de type et d'intensité de traitement.

**Dans le présent travail de thèse, nous avons centré notre analyse sur l'étude de la survie à long terme et des facteurs pronostiques impactant cette survie dans une population homogène de patients atteints de LBDGC admis en réanimation dès leur diagnostic ou au cours du traitement de première ligne par immunochimiothérapie.**



## 2.4 Objectifs de l'étude LYRA

### 2.4.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est de déterminer l'impact pronostique d'une première admission en réanimation chez les patients adultes atteints d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué et/ou en première ligne de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like (R-miniCHOP ou R-ACVBP).

### 2.4.2 Objectifs secondaires

Nous avons également entrepris d'évaluer plusieurs objectifs secondaires :

- Analyser les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients au diagnostic et au moment du transfert en réanimation
- Analyser les principaux motifs de transfert en réanimation
- Analyser l'impact des principaux scores pronostiques et des mesures thérapeutiques spécifiques à la réanimation des patients adultes
- Analyser la durée d'hospitalisation et les délais moyens de transfert en réanimation
- Déterminer les facteurs pronostiques de mortalité en réanimation et à 2 ans
- Etudier la survie sans progression à 2 ans des patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules nouvellement diagnostiqué et/ou en première ligne de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like
- Comparer la survie globale et sans progression à 2 ans de notre cohorte par rapport à une population similaire appariée sur l'âge, le score IPI et le traitement reçu n'ayant jamais requis d'admission en réanimation au cours de la première ligne de traitement
- Analyser l'impact du séjour en réanimation sur le déroulement du traitement de première ligne

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *European Journal of Haematology* (**Annexe 3**).

Dans ce manuscrit de thèse, nous avons souhaité effectuer une mise à jour des données par rapport à la publication initiale en incluant un échantillon complémentaire de patients correspondant à nos critères d'inclusion admis en réanimation en 2019 et en 2020 soit 10 patients au total. Par rapport à notre publication initiale, 2 patients ont été exclus du présent travail afin d'obtenir une cohorte plus homogène car ces 2 patients ont été transférés très à distance du traitement de première ligne (> 6 mois).

Nous avons également souhaité analyser l'impact de l'année d'admission en réanimation (avant et à partir de 2016) sur les pratiques et mesures intensives mises en place durant le séjour ainsi que sur le pronostic de survie globale des patients. L'année 2016 a été retenue pour le cut-off compte tenu de la publication de nouvelles recommandations sur la prise en charge du sepsis et choc septique la même année<sup>90</sup>.

## 3 Patients et méthodes

### 3.1 Type d'étude et critères de sélection

Nous avons mené une étude de type observationnelle, rétrospective et bicentrique. Du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2020, les patients admis pour la première fois dans le service de médecine intensive-réanimation ou de réanimation chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Charles Nicolle de Rouen ont été inclus s'ils respectaient les critères suivants :

- Avoir un âge supérieur ou égal à 18 ans au moment de l'admission en réanimation
- Être atteint par un lymphome B diffus à grandes cellules nouvellement diagnostiqué dont le traitement n'a pas encore débuté ou en cours de première de ligne de traitement ( $\geq 1$  cycle reçu ou en cours de corticothérapie/chimiothérapie de préphase/cytoréduction) selon le régime R-CHOP ou R-CHOP like (R-miniCHOP ou R-ACVBP)
- Et présenter au moins une défaillance d'organe ou une situation clinique ou biologique à très haut risque de défaillance(s) d'organe(s)

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- Diagnostic histologique ne correspondant pas à un LBDGC après relecture anatomopathologique *a posteriori* du séjour en réanimation
- Diagnostic histologique correspondant au sous-type « LBDGC primitif du SNC » compte tenu d'un schéma de traitement très différent du R-CHOP standard
- Admission en réanimation au cours ou décours d'une procédure d'intensification de type autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Aucune réadmission ultérieure dans le service de réanimation n'a été considérée dans les analyses statistiques.

Cette étude a été approuvée par notre comité d'éthique (N°1906B) et a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Aucune opposition à la participation n'a été émise par les patients inclus dans l'étude. Pour les patients dont le statut était déclaré vivant à la date des dernières nouvelles, une note d'information a été diffusée afin d'informer des objectifs de l'étude, du type de données recueillies de manière rétrospective et du droit d'opposition quant à l'utilisation de ces données.

### 3.2 Mode de recueil et caractéristiques des données

Les données étudiées ont été recueillies à partir du dossier médical électronique et du compte-rendu d'hospitalisation de chaque patient attenant au Centre Henri Becquerel et au CHU de Rouen.

Nous avons reporté les caractéristiques initiales des patients au diagnostic en lien avec le LBDGC (âge, stade selon Ann harbor, statut GC, score IPI, IPIaa, taux de LDH/hémoglobine/albumine, présence de signes B, présence d'un envahissement médullaire). Le traitement initial prévu pour chaque patient a été recueilli selon la décision collégiale prise lors de la première réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les paramètres liés à l'admission en réanimation ont été recueillis et notamment l'âge lors du transfert, le motif d'admission, le délai de transfert en réanimation (à partir du diagnostic et à partir de la date d'hospitalisation conventionnelle) et la durée du séjour.

Les techniques spécifiques à la réanimation ont été rapportées : recours à la VMI et durée, à l'EER et aux AV. Le degré de sévérité à l'admission a été déterminé à l'aide du nombre de défaillances d'organes présentées et de plusieurs scores de gravité habituellement utilisés en médecine intensive : le score SOFA et le score SAPSII (*Simplified Acute Physiology Score II*) nommé IGSII (Index de Gravité Simplifié II). Le score SOFA est utilisé en réanimation pour déterminer et suivre l'état d'un patient présentant une ou plusieurs défaillances d'organes. Le score allant de 0 à 24 points s'appuie sur six sous-catégories, une pour chaque grande fonction vitale : respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, rénale, crase sanguine (détails en **Annexe 1**).

Le score IGSII, allant de 0 à 163 points, est également un outil destiné à l'estimation de la gravité du patient dans les 24 premières heures suivant l'admission en réanimation. Il est composé de 12 variables physiologiques et de 3 variables liées à la maladie sous-jacente (détails en **Annexe 2**). Une réévaluation clinique et biologique a été systématiquement réalisée au troisième jour d'admission pour calculer le score SOFA et déterminer le nombre de défaillances d'organes encore présentes. Les complications fréquemment associées aux HM telles que le SAM, les infections de type bactériennes et fongiques ont été relevées de même que le recours à la chimiothérapie ou à la chirurgie dites de sauvetage. Les termes de sepsis et choc septique ont été établis selon la dernière conférence de consensus internationale publiée pour la gestion du choc septique (SEPSIS-3). Enfin, l'évolution au cours du séjour en réanimation a été rapportée (survie ou décès) ainsi que la notion d'une décision de limitation et arrêt des thérapeutiques (LATA). La date définitive de mise à jour des données de survie globale et sans progression était le 11 juin 2021.

### 3.3 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal est le taux de survie globale à 2 ans dans la population de LBDGC ayant séjourné en réanimation en comparaison à la population témoin de LBDGC n'ayant jamais séjourné en réanimation.

Les principaux critères de jugement secondaires sont :

- Le taux de mortalité en réanimation
- Le taux de survie sans progression à 2 ans dans la population de LBDGC ayant séjourné en réanimation en comparaison à la population témoin de LBDGC n'ayant jamais séjourné en réanimation
- Le taux de survie globale et sans progression à 2 ans des patients atteints d'un LBDGC ayant survécu au premier séjour en réanimation
- Le taux de survie globale à 2 ans des patients pris en charge en réanimation avant et à partir de 2016
- Le taux de patients ayant pu bénéficier de l'intégralité du schéma de traitement initialement prévu lors du diagnostic

### 3.4 Considérations statistiques

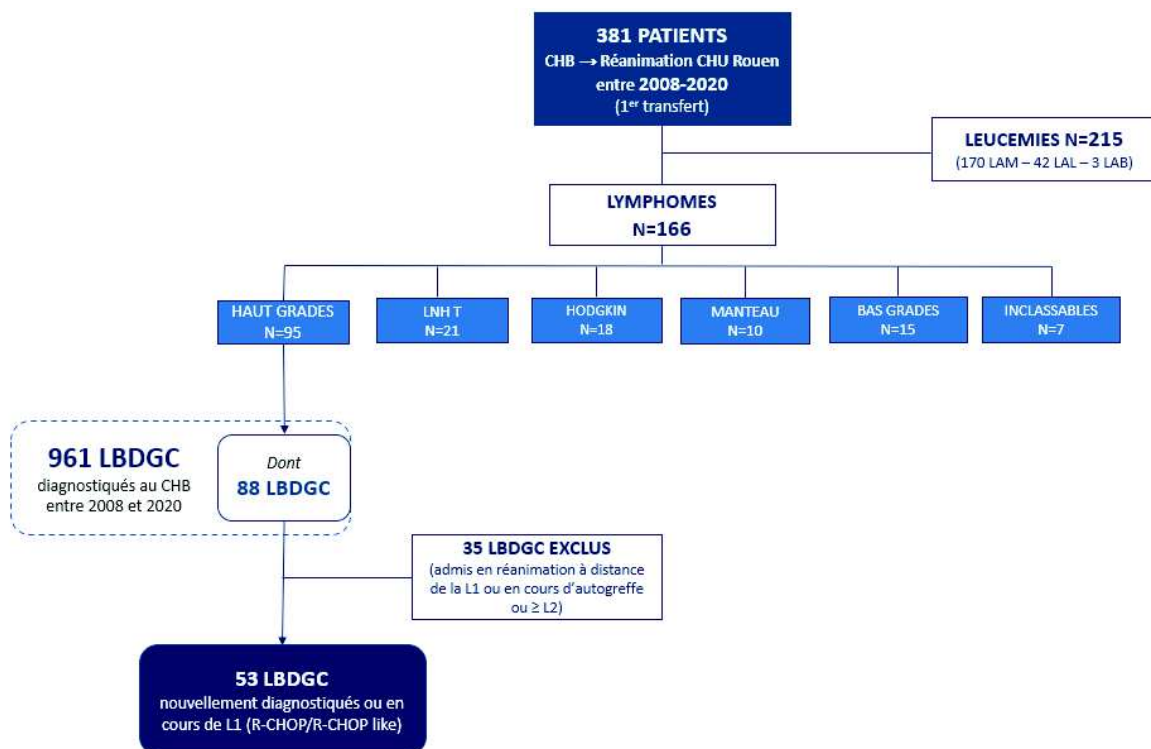
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.0.4). Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de nombres et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne et de son écart-type (ET) ainsi que de la médiane et de son espace interquartile (EI ; 25-75%). Les données continues ont été comparées à l'aide du test de Student et les données catégorielles ont été comparées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test de Fisher. Le suivi médian a été calculé selon la méthode Kaplan-Meier. La survie globale et la survie sans progression ont été estimées à partir de la date du diagnostic ou de la date d'admission en réanimation jusqu'à la date du décès quelle qu'en soit la cause (rechute, progression de la maladie ou cause non liée au lymphome). Les probabilités de survie ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de modèles de Cox selon une sélection de variables définies au préalable, basées sur les données de la littérature disponibles et la pertinence clinique. Afin d'évaluer l'impact pronostique d'une première admission en réanimation, un appariement cas-témoins a été réalisé selon l'âge au diagnostic, le score IPI et le traitement reçu en utilisant un rapport cas-témoins de 1 pour 2. Pour rappel, les témoins ont été sélectionnés à partir d'une cohorte de patients atteints d'un LBDGC en première ligne de traitement n'ayant jamais requis d'admission en réanimation. Une valeur de  $p$  inférieure à 5% (risque *alpha*) était considérée comme statistiquement significative. Concernant les analyses secondaires, une correction de Hochberg a été appliquée afin de s'affranchir du risque d'erreur de première espèce *alpha*.

## 4 Résultats de l'étude LYRA

### 4.1 Population

#### 4.1.1 Caractéristiques générales

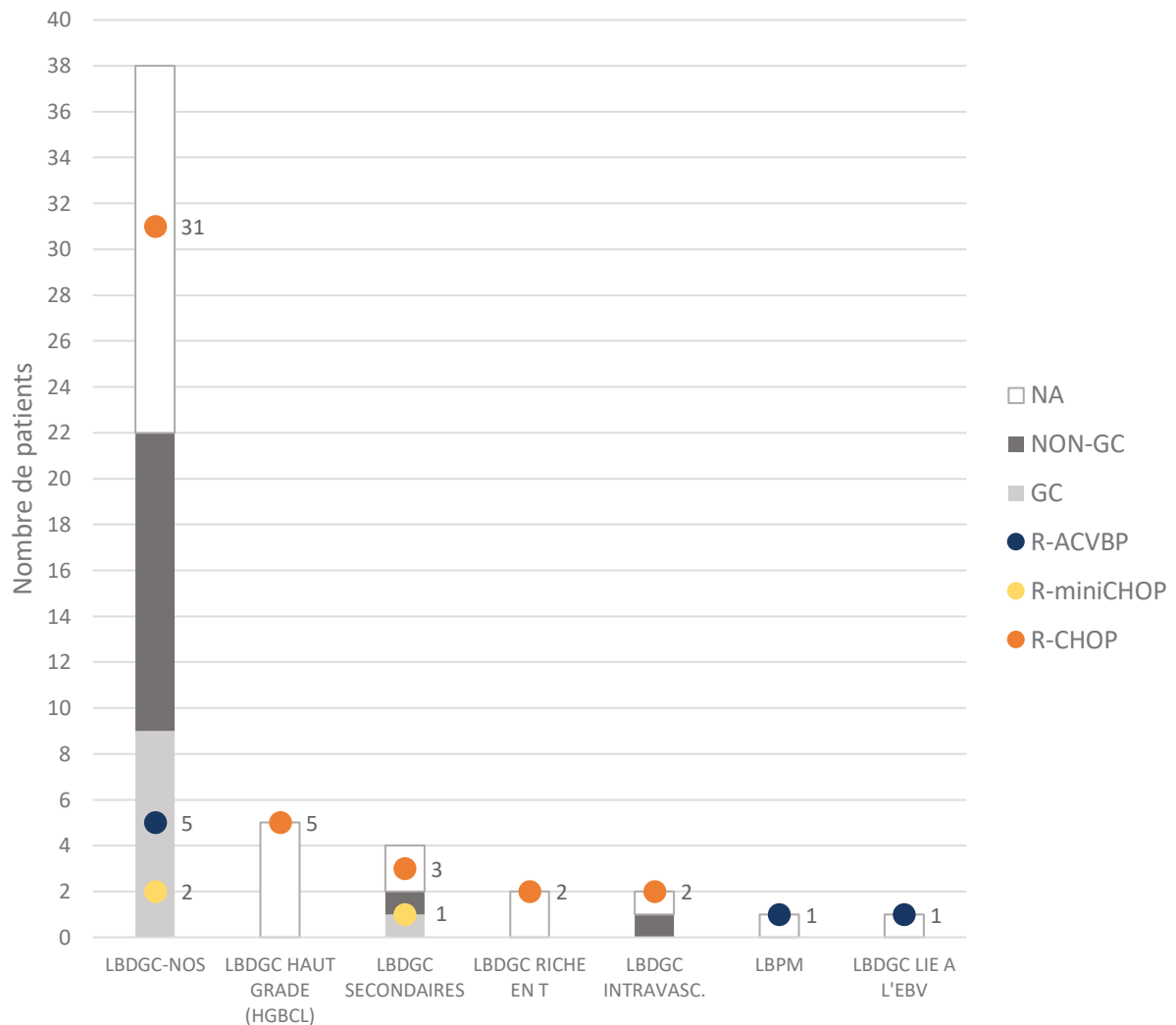
Parmi 961 LBDGC diagnostiqués au Centre Henri Becquerel entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2020, 88 patients ont été transférés pour la première fois en réanimation dont 53 lors du diagnostic ou en cours de première ligne de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like représentant un taux de transfert de 5,5% (**Figure 14**).



**Figure 14.** Diagramme de flux

Il s'agissait majoritairement de LBDGC de type NOS (n=38). Les autres sous-types histologiques étaient les suivants : LBDGC de haut grade (n=5), LBDGC issus de la transformation d'un LNH indolent (n=4), LBDGC intravasculaire (n=2), LBDGC riche en T (n=2), LBDGC lié à l'EBV (n=1), LBPM (n=1). Cette répartition est présentée dans la **figure 15** en fonction du statut GC/non-GC lorsque ce dernier était connu et du type de traitement prévu lors de la RCP initiale. Le type de traitement et nombre de cures sont déterminés habituellement en fonction du score IPI, de l'âge du patient et de ses comorbidités.

Au Centre Henri Becquerel, le régime R-CHOP est privilégié chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un score IPI à 0 et chez les 60-80 ans tous IPI confondus. Le schéma R-ACVBP, plus intensif, est proposé aux sujets de moins de 60 ans avec un score IPI supérieur ou égal à 1. Enfin, le régime R-miniCHOP est réservé aux patients fragiles généralement âgés de plus de 80 ans.



**Figure 15.** Répartition des différents sous-types histologiques de LBDGC et des traitements décidés lors de la RCP initiale dans notre cohorte

Au total, les régimes d'immunochimiothérapie de type R-ACVBP, R-miniCHOP et R-CHOP étaient respectivement prévus pour 7, 3 et 43 patients. Les principales comorbidités associées étaient représentées par un terrain cardiovasculaire. Vingt-trois patients étaient atteints d'hypertension artérielle, 10 de diabète de type 2 et 16 avaient un statut tabagique actif. Quatre patients avaient un antécédent d'autre cancer au moment du transfert en réanimation (adénocarcinome prostatique, cancer de vessie, carcinome invasif de la verge, adénocarcinome colique) dont 3 dont le dernier statut était en rémission complète.

#### 4.1.2 Population appariée

Ces 53 patients ont été appariés selon un ratio 1:2 à une cohorte contrôle de 106 patients atteints de LBDGC traités par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like n'ayant jamais séjourné en réanimation. Pour rappel, les critères d'appariement étaient les suivants : âge au diagnostic, score IPI, traitement reçu ou prévu de type immunochimiothérapie (R-CHOP, R-miniCHOP ou R-ACVBP). La médiane de suivi de l'ensemble des 159 patients était de 4,3 ans (IC à 95% : 3,77 - 5,37). Les patients admis en réanimation avaient un état général plus altéré et un taux de LDH plus élevé au diagnostic. Le taux d'hémoglobine était également plus bas par rapport à la cohorte contrôle.

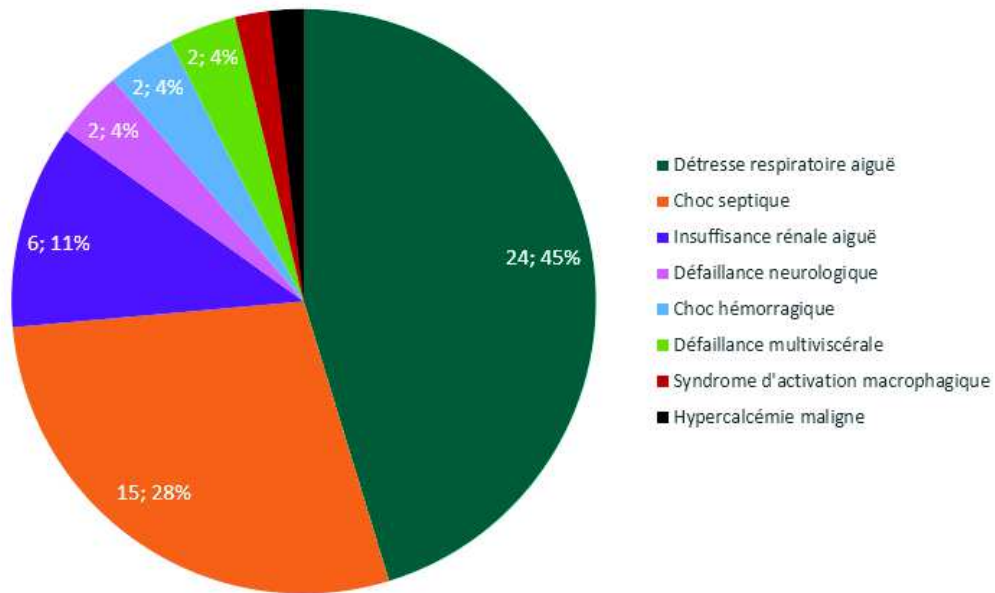
**Tableau 9.** Caractéristiques comparatives des cohortes au diagnostic

<b>Variables</b> N (%) Moyenne ± ET Médiane (Q1 ; Q3)	<b>LBDGC admis en réanimation en L1</b> <b>(N = 53)</b>	<b>LBDGC n'ayant jamais séjourné en réanimation</b> <b>(N = 106)</b>	<b>p</b>
<b>Age au diagnostic</b> (années)	63,3 ± 12,5 64 [56 ; 73]	63,7 ± 13 66 [61 ; 73]	0,86
<b>Sexe</b>			0,26
Femmes	19 (35,8)	48 (45,3)	
Hommes	34 (64,2)	58 (54,7)	
<b>Signes B</b>	32 (60,4)	57 (53,8)	0,43
<b>Statut OMS</b>			<b>0,02</b>
0	8 (15,1)	32 (30,2)	
1	17 (32,1)	23 (21,7)	
2	9 (17)	32 (30,2)	
3	14 (26,4)	15 (14,2)	
4	5 (9,4)	4 (3,8)	
<b>Envahissement médullaire</b>	20 (44,4)	27 (28,7)	0,07
<b>Stade selon Ann Arbor</b>			0,42
I – II	1 (1,9)	6 (5,8)	
III – IV	52 (98,1)	98 (92,4)	
<b>IPI</b>			0,64
1 – 2	7 (13,2)	17 (16)	
3 – 5	46 (86,8)	89 (84)	
<b>IPIaa</b>			0,18
0 – 1	3 (5,7)	14 (13,2)	
2 – 3	50 (94,3)	92 (86,8)	
<b>Paramètres biologiques</b>			
Albumine (g/l)	32,3 ± 6 32 [28,8 ; 37]	33,8 ± 6,7 34 [29,5 ; 39]	0,17
LDH (UI/l)	703,9 ± 1020,4 295 [153 ; 767]	237,9 ± 262,7 157 [107,5 ; 235]	<b>&lt;0,001</b>
Hémoglobine (g/dl)	10,9 ± 2,2 11 [9,2 ; 12,5]	11,9 ± 2,4 12 [10 ; 13,7]	<b>0,01</b>



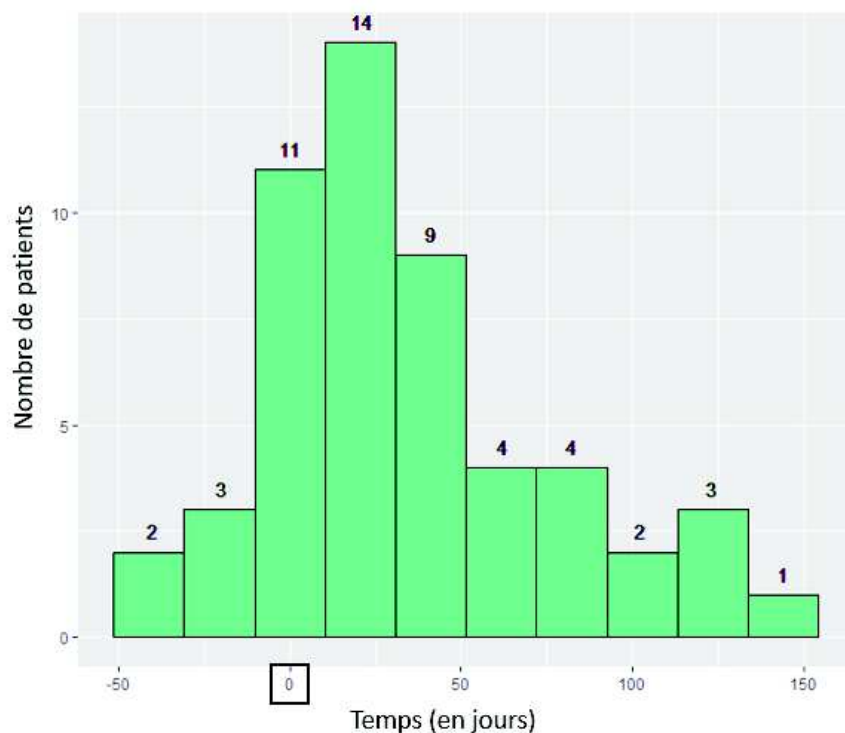
## 4.2 Caractéristiques liées au séjour en réanimation

La médiane d'âge à l'admission en réanimation était de 65 ans (EI, 56 ; 73). La majorité des patients étaient admis pour une DRA (n=24, 45%), un choc septique (n=15 ;28%) ou une insuffisance rénale aiguë (n=6 ;11%).



**Figure 16.** Motifs de transfert en réanimation

Le délai médian entre le diagnostic et le transfert en réanimation était de 28 jours (EI, 14 ; 55) et de 5 jours à partir de l'admission en hospitalisation conventionnelle (EI, 1 ; 15). Le délai entre le diagnostic histologique définitif et l'entrée en réanimation a été considéré en valeur absolue car 5 patients ont été admis en réanimation avant que le diagnostic histologique ne soit confirmé (**Figure 17**).



**Figure 17.** Délai de transfert en réanimation par rapport à la date définitive du diagnostic histologique (J0) en jours

La durée médiane de séjour en réanimation était de 4 jours (EI, 2 ; 9). La médiane du score IGSII dans les 24 premières heures suivant l'admission était de 52 (EI, 40 ; 61). Concernant les mesures thérapeutiques intensives appliquées, le recours aux AV, à l'EER et à la VMI a été nécessaire chez respectivement 43,4%, 13,2% et 30,2% des patients. Au moment du transfert, 17 patients (32,1%) n'ont reçu aucun traitement spécifique. Une décision de LATA a été prise pour 15 patients (28,3%). Dix-sept patients sont décédés dans le service de réanimation représentant un taux de mortalité de 32,1% (**Tableau 10**).

**Tableau 10.** Caractéristiques liées au séjour en réanimation

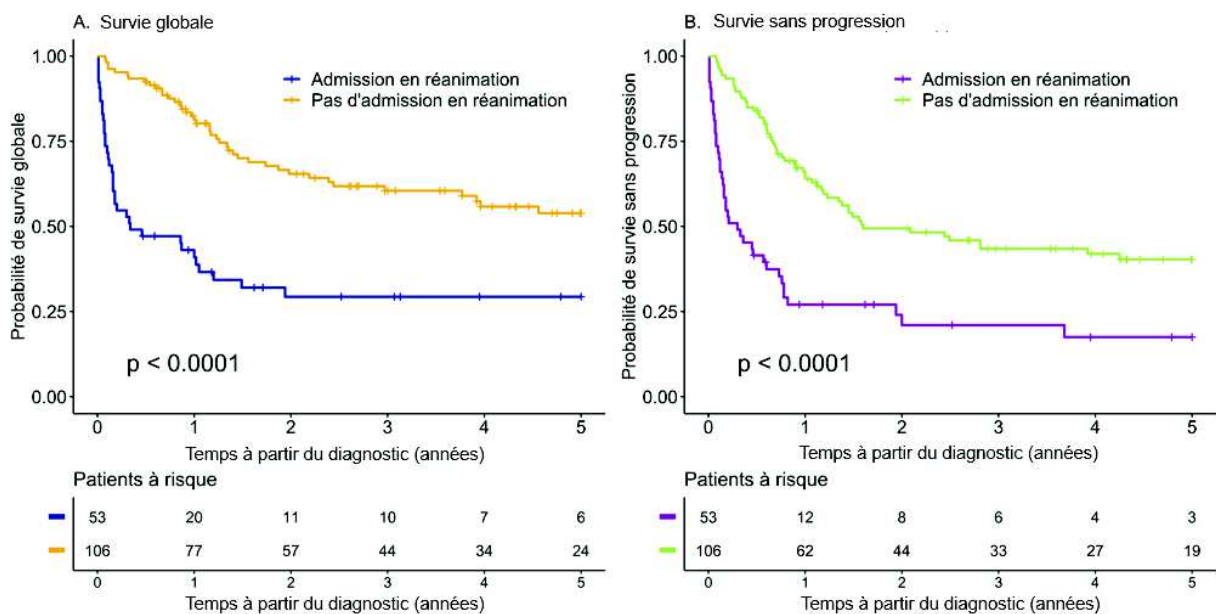
<b>Variables</b> N (%) Médiane (Q1 ; Q3)	<b>N = 53</b>
<b>Age à l'admission</b> (années)	65 (56 ; 73)
<b>Délai de transfert</b> (jrs) A partir du diagnostic (ou entre le transfert et le diagnostic affirmé) A partir de l'admission hospitalière conventionnelle	28 (14 ; 55) 5 (1 ; 15)
<b>Nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie lors de l'admission</b> (au moins 1 cure)	
COP	10 (20,7)
R-CHOP	22 (41,5)
R-ACVBP	5 (9,4)
R-miniCHOP	3 (5,7)
Aucune	17 (32,1)
<b>Durée de séjour</b> (jrs)	4 (2 ; 9)
<b>Paramètres à l'admission</b>	
Albumine (g/l)	29 (24 ; 32)
Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	95 (67 ; 168)
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	23 (21 ; 30,5)
SAPSII J1	52 (40 ; 61)
SOFA J1	7 (4 ; 13)
Lactates artériels (mmol/)	2,00 (1,00 ; 4,00)
<b>Neutropénie fébrile</b>	14 (26,4)
<b>Documentation bactériologique</b> (12 patients)	
Bacilles Gram négatifs	8 (66,7)
Coques Gram positifs	2 (16,7)
Multiplés	2 (16,7)
<b>Infection fongique invasive</b>	5 (9,4)
<b>Amines vasopressives</b>	23 (43,4)
<b>Epuration extrarénale</b>	7 (13,2)
<b>Ventilation mécanique invasive</b>	16 (30,2)
<b>Durée de ventilation invasive</b> (jrs)	7 (3 ; 15)
<b>Chimiothérapie en réanimation</b>	7 (13,2)
<b>Chirurgie urgente</b>	5 (9,4)
<b>Syndrome d'activation macrophagique</b>	6 (11,3)
<b>Décision de LATA</b>	15 (28,3)
<b>Décès en réanimation</b>	17 (32,1)

### 4.3 Etude de survie

#### 4.3.1 Survie globale et sans progression

Les patients atteints de LBDGC requérant un transfert en réanimation durant leur prise en charge initiale avaient un taux de survie globale à 2 ans significativement inférieur à celui de la cohorte contrôle : 29,4% (IC 95% ; 18,9 – 45,6) versus 65,4% (IC95% ; 56,5 – 75,8),  $p < 0,0001$ .

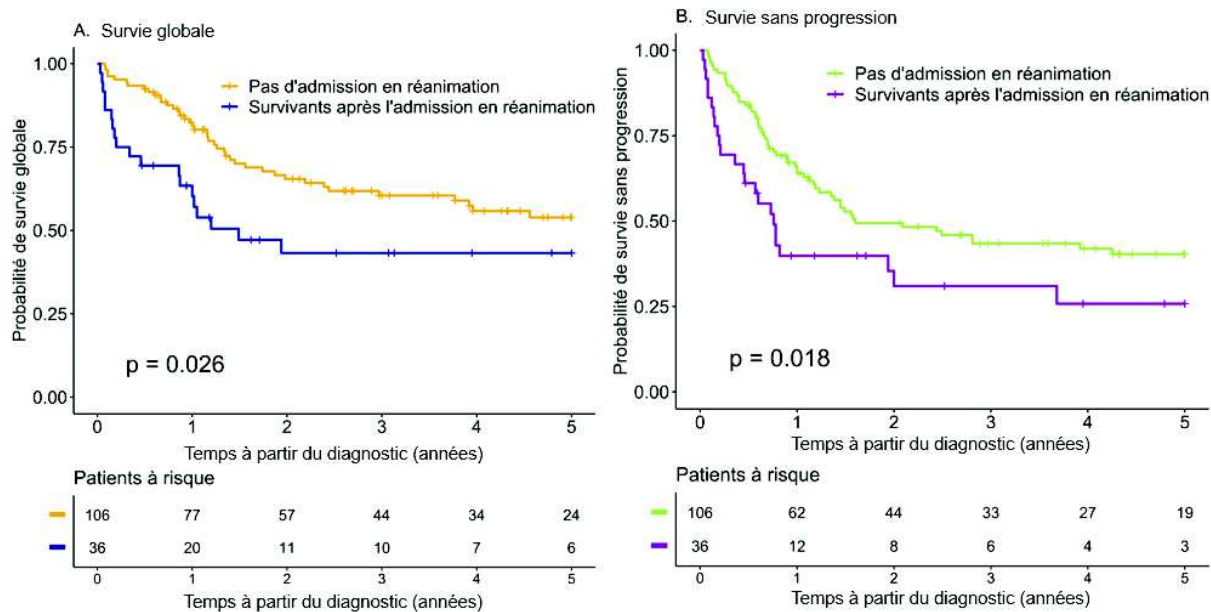
Le taux de survie sans progression à 2 ans de notre cohorte était de 21% (IC 95% ; 11,8 – 37,3) versus 49,4% (IC 95% ; 40,4 – 60,5%) chez les patients n'ayant jamais requis d'admission en réanimation ( $p < 0,0001$ ).



**Figure 18.** Survie globale et sans progression selon le statut « transfert en réanimation »

#### 4.3.2 Population ayant survécu au séjour

Ces données se confirment sur les analyses réalisées sur les patients ayant survécu au séjour en réanimation avec des taux respectifs de survie globale et sans progression à 2 ans de 43,2% et 31%, significativement inférieurs à ceux de la cohorte contrôle.



**Figure 19.** Survie globale et sans progression selon le statut « transfert en réanimation » comparant les patients ayant survécu au séjour en réanimation aux patients n’ayant jamais nécessité de séjour en réanimation

#### 4.4 Facteurs de risque de mortalité en réanimation et à 2 ans du séjour

##### 4.4.1 Analyse univariée

Nous avons souhaité déterminer les facteurs associés à la mortalité en réanimation. Avant ajustement statistique, l’utilisation d’AV était associée à un risque plus élevé de mortalité ainsi que le recours à la VMI. Les patients décédés en réanimation avaient un score IGSII à l’admission plus élevé que les survivants. Le taux artériel de lactates à J1 ainsi que le score SOFA à J3 étaient également plus élevés. Après application de la correction pour tests multiples, seuls les scores IGSII à l’admission et SOFA J3 ainsi que le recours aux AV étaient associés à un risque plus important de décès (**Tableau 11**).

**Tableau 11.** Facteurs de risque associés à la mortalité en réanimation (analyse univariée)

Variable N (%) Moyenne ± ET Médiane (Q1 ; Q3)	Survivants au séjour en réanimation (N = 36)	Décès en réanimation (N=17)	p	p (après correction de Hochberg)
Âge à l'admission (années)	61,6 ± 14 62 (54 ; 73)	67,4 ± 7,2 69 (61 ; 72)	0,12	1
Délai de transfert (jrs) A partir du diagnostic (ou entre le transfert et le diagnostic affirmé)	42,2 ± 38,2 31 (15 ; 60)	32,1 ± 32,9 22 (7 ; 40)	0,35	1
A partir de l'admission hospitalière conventionnelle	8,3 ± 9,4 4 (1 ; 14)	11,5 ± 11,7 7 (3 ; 21)	0,29	1
IMC à l'admission (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 7 23,3 (21 ; 29,7)	26,6 ± 9,3 23 (20,5 ; 31,5)	0,69	1
Albumine à l'admission (g/L)	28,5 ± 6,1 29 (24 ; 32,3)	28 ± 6,1 29 (24 ; 32)	0,77	1
IGSII à l'admission	44 ± 14 45 (33 ; 54)	77 ± 26 75 (55 ; 97)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
SOFA				
J1	8 ± 10 5 (3 ; 11)	10 ± 5 9 (5 ; 14)	0,67	1
J3	5 ± 5 3 (2 ; 7)	12 ± 6 11 (11 ; 15)	<b>0,002</b>	<b>0,03</b>
Lactates artériels (mmol/L)				
J1	2,70 ± 2,40 1,80 (1,20 ; 3,40)	5,90 ± 5,60 3,50 (1,40 ; 8,60)	<b>0,005</b>	0,07
J3	3,20 ± 3,40 1,80 (1,40 ; 3,60)	5,80 ± 5,30 3,80 (2,70 ; 4,30)	0,11	1
Créatinine à l'admission (µmol/L)	155,2 ± 161,6 95 (62 ; 178,8)	115 ± 62 95 (68 ; 148)	0,33	1
Neutropénie à l'admission	11 (30,3)	6 (35,3)	0,73	1
Neutropénie fébrile à l'admission	10 (27,8)	4 (23,5)	1	1
Ventilation mécanique invasive	7 (19,4)	9 (56,2)	<b>0,01</b>	0,13
Durée de ventilation invasive (jrs)	10,9 ± 6,4 10 (7 ; 12,5)	8,8 ± 8,7 4 (2,5 ; 17)	0,6	1
Epuration extrarénale	3 (8,3)	4 (23,5)	0,19	1
Amines vasopressives	10 (27,8)	13 (76,5)	<b>0,008</b>	<b>0,01</b>

#### 4.4.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, seule la gravité du patient à l'admission représentée par le score IGSII était associée au risque de mortalité à 2 ans du séjour en réanimation.

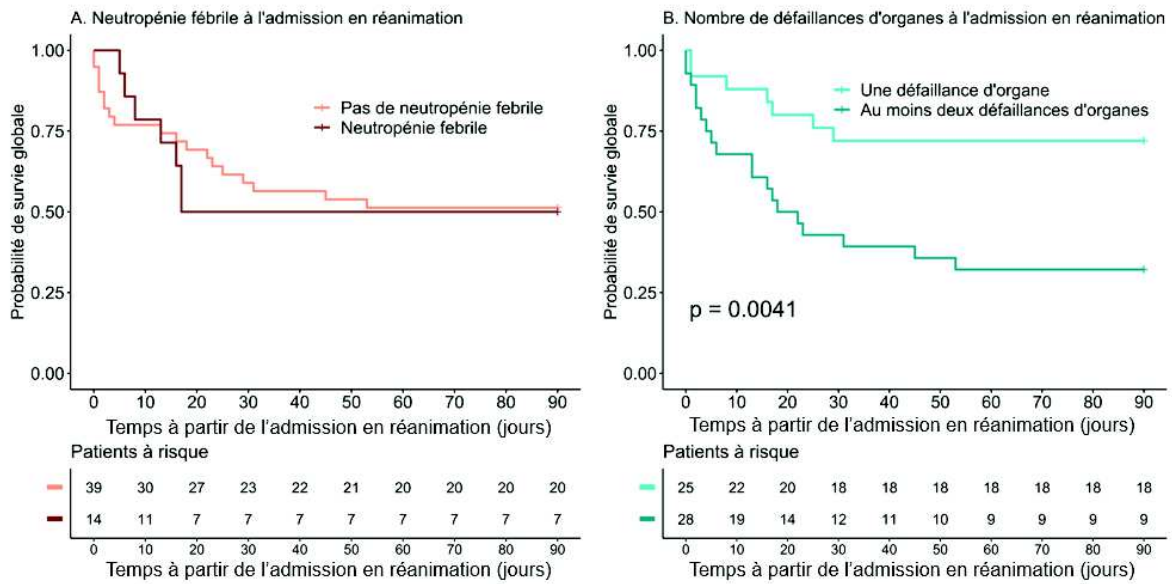
**Tableau 12.** Facteurs de risque associés à la mortalité à 2 ans du séjour en réanimation (analyse multivariée)

Variables	HR (IC 95% )	<i>p</i>	<i>p</i> (après correction de Hochberg)
<b>Score IPI</b>		0,72	0,72
1 – 2	1		
3 – 5	1,20 (0,44 – 3,31)		
<b>Nombre de défaillances d'organes</b>		0,14	0,42
Une seule défaillance	1		
Au moins deux défaillances	1,72 (0,83 – 3,55)		
<b>IGSII à l'admission</b>	1,03 (1,01 – 1,04)	<b>0,0035</b>	<b>0,018</b>
<b>Lactates artériels à J1</b>	1,08 (0,98 - 1,19)	0,10	0,40
<b>Amines vasopressives</b>	1,49 (0,65 – 3,40)	0,35	0,70

#### 4.5 Impact pronostique à J90 du nombre de défaillances d'organes et du statut « neutropénie fébrile » à l'admission

Quatorze patients (26,4%) ont été admis en réanimation en présentant une neutropénie fébrile. Une documentation microbiologique bactérienne a été obtenue chez 12 patients. Il s'agissait en majorité de germes correspondant à des BGN. La présence d'une neutropénie fébrile à l'admission n'avait aucun impact pronostique sur la survie à J90 du transfert en réanimation (**Figure 20A**).

Nous avons également comparé le nombre de défaillances d'organes à l'entrée en réanimation. Les taux de survie globale à J90 des patients admis en monodéfaillance et avec au moins 2 défaillances d'organes étaient respectivement de 72% (IC 95% ; 56,4 – 91,9%) et 32,1% (IC 95% ; 18,8 – 55,1%),  $p=0,0041$  (**Figure 20B**).

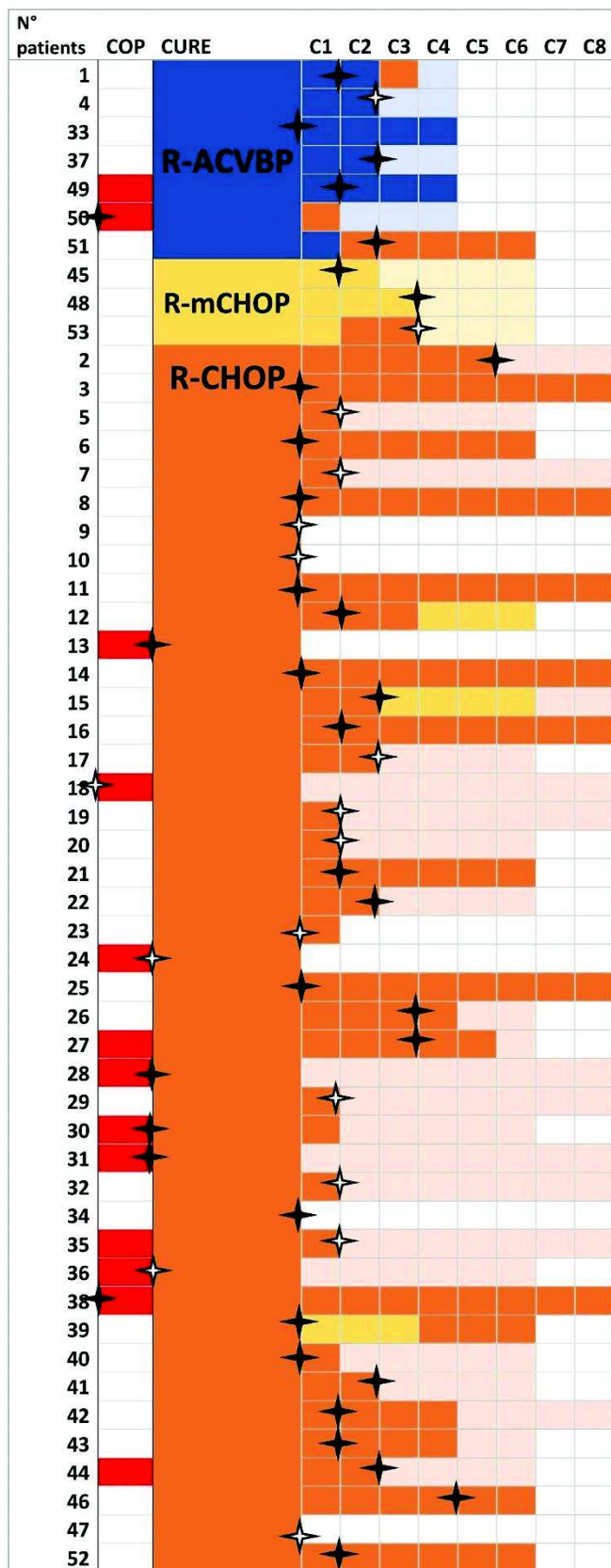


**Figure 20.** Survie globale à J90 en fonction du statut « neutropénie fébrile » (A) et du nombre de défaillances à l'admission en réanimation (B)

#### 4.6 Impact du séjour sur l'administration du schéma de traitement

On constate que la majorité des patients ont été transférés en réanimation de manière précoce par rapport au début de la prise en charge (**Figure 21**). Dix-sept patients (32,1%) n'ont reçu aucun traitement au moment de l'admission en réanimation. Au total, 39 patients (73,6%) ont été admis avant le 2<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie. Parmi la cohorte, 17 patients (32,1%) ont pu bénéficier de l'intégralité d'un schéma de traitement dont 14 avec le régime initialement prévu lors de la RCP et 3 avec désescalade de traitement. Une décision de désescalade de traitement a été prise pour 5 patients au total (N° 1; 12; 15; 50; 51). Vingt-cinq patients (47,2%) ont reçu au moins la moitié (ou plus) des cycles de chimiothérapie prévus initialement lors de la RCP (R-ACVBP n=5/7 ; R-CHOP n=18/43 ; R-miniCHOP n=2/3). Il est à noter que 7 patients n'ont pas pu bénéficier d'une RCP au préalable (N°9; 10; 13; 23; 24; 34; 47) compte tenu d'une admission très précoce et d'un décès survenant rapidement après l'admission en réanimation. Ces patients ont été regroupés parmi les patients ayant reçu du R-CHOP en raison de leur âge et de leur état général au moment de l'admission ne pouvant les rendre éligibles à un schéma de type R-ACVBP.



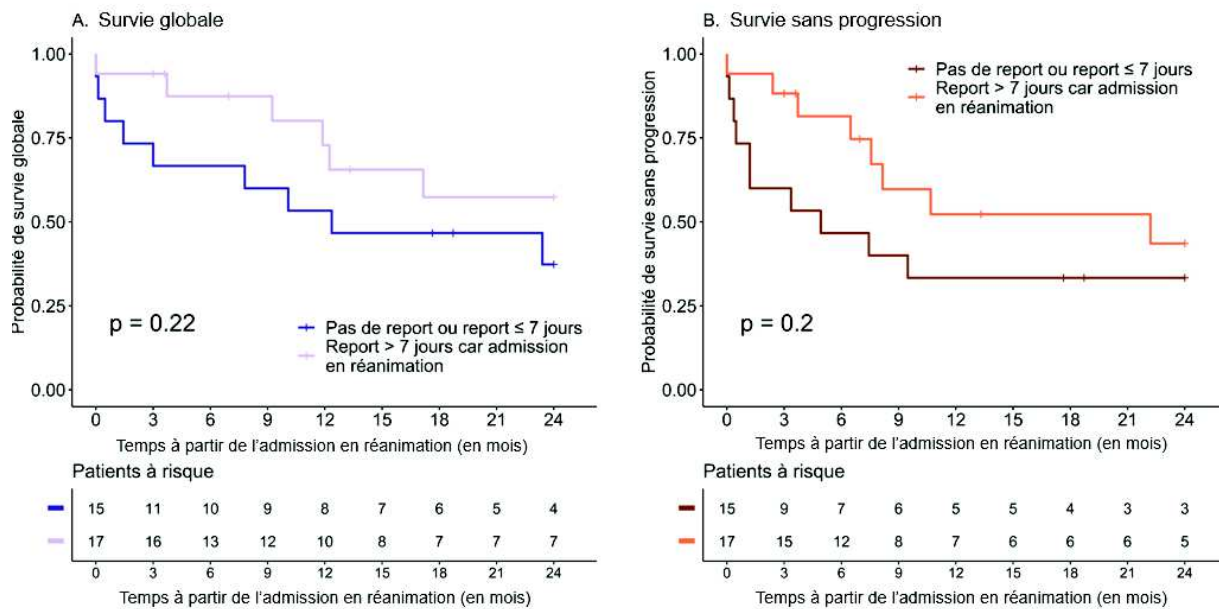


R-ACVBP	RECU	PREVU
R-miniCHOP	RECU	PREVU
R-CHOP	RECU	PREVU
COP	RECU	

- ★ Transfert en réanimation
- ✦ Décès durant le séjour en réanimation

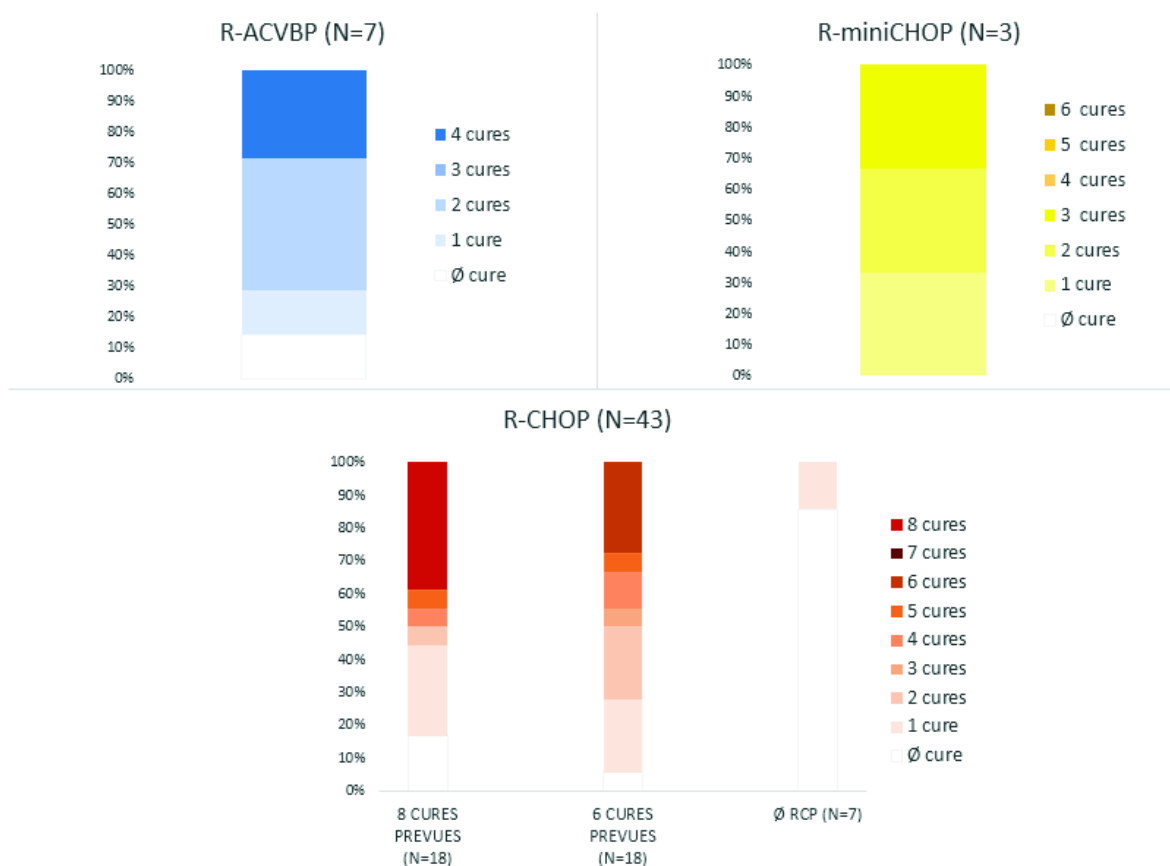
Figure 21. Temporalité du transfert en réanimation en fonction des cycles de chimiothérapie prévus et/ou reçus

Le séjour en réanimation a généré un report de cure de plus de 7 jours pour 17 patients. Aucune différence de survie globale et sans progression n'a été mise en évidence en raison d'un report de cure de plus de 7 jours dû à l'admission en réanimation par rapport aux patients n'ayant pas eu de report ou un report de maximum 7 jours dans l'administration du traitement (**Figure 22**).



**Figure 22.** Survie globale et sans progression selon la notion d'un report de cure de plus de 7 jours ou moins en raison d'une admission en réanimation

Concernant les 19 patients non décédés en réanimation et n'ayant pas bénéficié d'un schéma thérapeutique complet, les causes d'arrêt de traitement étaient les suivantes : décès précoce après le séjour en réanimation (n=8) ; progression (n=1) ; toxicité (n=10).



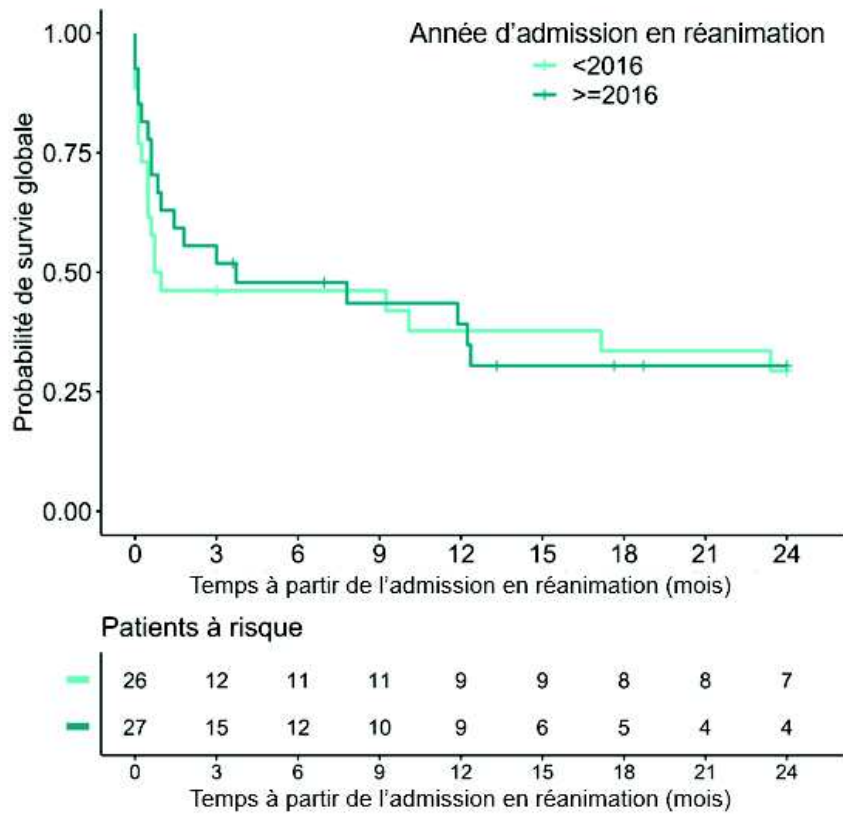
**Figure 23.** Répartition des patients en fonction du type et nombre de cures de chimiothérapie reçues

#### 4.7 Analyse selon l'année de prise en charge en réanimation

Nous avons souhaité déterminer si l'année de prise en charge en réanimation avait un impact sur le pronostic des patients. L'année 2016 a été choisie en raison de la publication de nouvelles recommandations sur la gestion du choc septique. Vingt-six patients ont été admis avant 2016 et 27 à partir de 2016. Malgré l'absence de résultats significatifs après ajustement, on note toutefois quelques tendances (**Tableau 13**). On constate qu'à partir de 2016, le délai médian de transfert en réanimation à partir de la date d'entrée en hospitalisation conventionnelle était plus important (7 jours versus 3 ;  $p=0,029$ ) et le score moyen IGSII à l'admission était moins élevé (48 versus 62 ;  $p=0,042$ ). L'IMC des patients pris en charge en réanimation à partir de 2016 avait tendance à être plus élevé à l'admission (médiane 27,3 versus 22  $\text{kg}/\text{m}^2$  ;  $p=0,022$ ). Ces patients présentaient également moins de neutropénie à l'admission (18,5% versus 46,2% ;  $p=0,031$ ). Aucun impact n'a été mis en évidence sur la survie globale à 2 ans des patients (29,4% avant 2016 vs 30,5% à partir de 2016 ;  $p=0,7$ ) (**Figure 24**).

**Tableau 13.** Analyse de la prise en charge en réanimation avant et à partir de 2016 (univariée)

Variable N (%) Moyenne ± ET Médiane (Q1; Q3)	Hospitalisation en réanimation avant 2016 (N=26)	Hospitalisation en réanimation à partir 2016 (N=27)	p	p (après correction de Hochberg)
<b>Age à l'admission en réanimation</b> (années)	60,9 ± 13,5 61,5 (56 ; 72)	66 ± 11 67 (60 ; 74)	0,14	0,97
<b>Délai de transfert à partir d'une hospitalisation conventionnelle</b> (jrs)	6 ± 7 3 (1 ; 10)	12 ± 12 7 (2 ; 22)	<b>0,029</b>	0,52
<b>Motifs d'admission</b>			0,18	0,97
Détresse respiratoire aiguë	13 (50,0)	11 (40,7)		
Choc septique	9 (34,6)	6 (22,2)		
Insuffisance rénale aiguë	1 (3,8)	5 (18,5)		
Choc hémorragique	0 (0,0)	2 (7,4)		
Défaillance multiviscérale	2 (7,7)	0 (0,0)		
Défaillance neurologique	1 (3,8)	1 (3,7)		
Autres	0 (0,0)	2 (7,4)		
<b>IMC à l'admission</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 6,8 22 (19 ; 24)	28,3 ± 7,8 27,3 (22,1 ; 31,8)	<b>0,022</b>	0,42
<b>Albumine à l'admission</b> (g/l)	30,1 ± 6,9 31 (25,5 ; 32,8)	26,9 ± 5 26 (23,5 ; 32)	0,06	0,9
<b>IGSII à l'admission</b>	62 ± 25 55 (48 ; 68)	48 ± 22 44 (33 ; 55)	<b>0,042</b>	0,67
<b>SOFA</b>				
J1	9 ± 5 8 (5 ; 14)	9 ± 11 5 (4 ; 10)	0,89	0,97
J3	7 ± 6 6 (3 ; 11)	6 ± 6 4 (2 ; 10)	0,61	0,97
<b>Lactates artériels</b> (mmol/l)				
J1	3,90 ± 4,60 2,20 (1,30 ; 4,20)	3,60 ± 3,50 1,90 (1,30 ; 4,00)	0,81	0,97
J3	3,90 ± 4,30 2,20 (1,50 ; 3,80)	4,00 ± 3,90 2,90 (1,50 ; 4,30)	0,91	0,97
<b>Créatinine à l'admission</b> (μmol/l)	146 ± 166,8 107 (65,5 ; 166,5)	138,7 ± 107,1 95 (68,5 ; 190)	0,85	0,97
<b>Neutropénie à l'admission</b>	12 (46,2)	5 (18,5)	<b>0,031</b>	0,53
<b>Neutropénie fébrile à l'admission</b>	9 (34,6)	5 (18,5)	0,18	0,97
<b>Ventilation mécanique invasive</b>	10 (38,5)	6 (22,2)	0,2	0,97
<b>Durée de ventilation invasive</b> (jrs)	10 ± 7 10 (4 ; 15)	10 ± 9 7 (4 ; 17)	0,97	0,97
<b>Epuration extra-rénale</b>	4 (15,4)	3 (11,1)	0,7	0,97
<b>Amines vasopressives</b>	13 (50,0)	10 (37,0)	0,34	0,97
<b>Décision de limitation/arrêt des traitements</b>	7 (26,9)	8 (29,6)	0,83	0,97
<b>Durée de séjour en réanimation</b>	8 ± 9 4 (3 ; 11)	7 ± 7 4 (2 ; 8)	0,64	0,97



**Figure 24.** Survie globale en fonction de la période d'admission en réanimation

## 5 Discussion

Ce travail rétrospectif reflète la prise en charge des LBDGC ayant présenté une menace vitale au cours de leur parcours thérapeutique initial sur les douze dernières années au Centre Henri Becquerel et au CHU de Rouen. Il s'agit à notre connaissance de la première étude française rapportant une telle cohorte. En effet, la majorité des données de la littérature ciblant le devenir des HM ayant nécessité une prise en charge en réanimation s'intéresse à leur pronostic à court terme. Nous discuterons dans un premier temps de la pertinence et des limites de nos résultats ainsi que des facteurs directement impliqués dans la prise en charge spécifique en réanimation. Nous proposerons ensuite des axes de développement afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant un événement aigu conduisant à l'admission en réanimation. Enfin, nous aborderons les principes de la collaboration spécifique entre médecins hématologues et intensivistes quant au développement de nouvelles thérapies ciblées.

### 5.1 Apport des données concernant l'objectif principal

Nous rapportons une série homogène de patients atteints de LBDGC à un stade majoritairement avancé et à score IPI élevé ayant nécessité un transfert en réanimation lors du diagnostic ou en cours de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP. En comparaison à une cohorte de patients atteints de LBDGC n'ayant jamais requis d'admission en réanimation, nous avons démontré qu'un séjour en réanimation est un événement impactant fortement la survie globale de ces patients. La grande majorité des événements a lieu au cours du séjour en réanimation ce qui explique les taux faibles de survie globale et sans progression à 2 ans. Cependant, cette tendance pronostique défavorable se confirme chez les patients ayant survécu au premier séjour suggérant qu'il existe d'autres facteurs pronostiques déterminants. Les patients survivant à l'hospitalisation en réanimation restent probablement fragilisés par ce dernier et ont un pronostic plus défavorable en termes de survie globale et de survie sans progression. Nos résultats appuient le fait que le pronostic est davantage lié à la gravité du patient au moment de l'admission en réanimation plutôt qu'aux caractéristiques pronostiques spécifiques au LBDGC (notamment le score IPI).

## 5.2 Facteurs de risque de mortalité et prise en charge spécifique en réanimation

Avant les années 2000, le taux de mortalité des patients atteints d'hémopathies malignes nécessitant une prise en charge réanimatoire pouvait atteindre jusqu'à 90% limitant fortement le nombre d'admissions<sup>104</sup>. Depuis, plusieurs études ont déjà démontré une baisse importante du taux de mortalité chez ce type de patients<sup>101,105,106</sup>.

Nous rapportons ici un taux de mortalité en réanimation de 32,1%, similaire aux données préexistantes de la littérature. Nous avons identifié plusieurs facteurs de risque associés à la mortalité en réanimation tels que le recours aux AV ainsi qu'un score SOFA plus élevé à J3 chez les patients décédés durant le séjour. En ce qui concerne le score IGSII à l'admission, il s'agit d'un facteur prédictif majeur de la mortalité en réanimation et de manière plus surprenante à 2 ans du séjour. Ces données suggèrent que les scores de gravité calculés à l'admission et au cours du séjour permettent de prédire la survie en réanimation et qu'une réévaluation systématique du patient à J3 est indispensable y compris chez les patients atteints d'une HM<sup>106-108</sup>. Initialement, le score SOFA créé en 1994 évaluait le degré de gravité d'atteinte d'organes chez les patients présentant un sepsis sans valeur pronostique. Par la suite, son utilisation a été étendue aux autres défaillances n'impliquant pas seulement un sepsis pour évaluer le degré de dysfonctionnement d'organe et a été corrélée à la mortalité en réanimation. D'autres paramètres tels que le SOFA maximum ou le delta SOFA (différence entre le score SOFA calculé à un instant T et le score baseline) ont démontré une valeur discriminante quant au risque de décès en réanimation. Dans cette étude, nous n'avons pas exploité la variable delta SOFA en raison de l'échantillon restreint de patients. De plus, les données concernant le score SOFA à J3 étaient manquantes pour 6 patients dont la durée de séjour permettait de le calculer. D'autres équipes ont étudié ces scores en les modifiant de manière à être adaptés aux patients atteints de cancer et ont également montré une valeur pronostique<sup>100,109</sup>. En effet, certains paramètres requis tels que le taux de leucocytes dans le score IGSII ou le taux de plaquettes dans le score SOFA peuvent être majoritairement influencés par l'hémopathie et les toxicités secondaires à la chimiothérapie plus que par le retentissement d'un sepsis sous-jacent.

Sur le plan infectieux, nous avons démontré que la présence d'une neutropénie associée à un état fébrile à l'admission n'avait aucun impact sur la survie à J90 du transfert. Il s'agit d'une complication fréquente affectant les patients atteints de LBDGC résultant la plupart du temps d'une chimiothérapie aplasante. Ces résultats sont cohérents avec d'autres données publiées<sup>110,111</sup>. L'équipe de Beers *et al.*<sup>112</sup> a également constaté que la neutropénie seule n'était pas un facteur de risque défavorable durant le séjour en réanimation. En revanche, en association à une hémoculture positive, il s'agissait d'un facteur de risque indépendant de mortalité à 28 jours de l'admission.

L'identification précoce de micro-organismes infectieux reste un défi dans le contexte de neutropénie, la fièvre nue étant un symptôme fréquent en réanimation en particulier chez le sujet immunodéprimé.

Malgré le faible effectif de notre cohorte, nos résultats ont tout de même démontré une analogie avec les données existantes sur le sujet. A notre connaissance, une seule autre étude autrichienne s'est intéressée au pronostic spécifique des LBDGC admis en réanimation.

Sur un total de 331 patients atteints de LBDGC, 37 ont été admis en réanimation dont 18 avant ou pendant le premier cycle de chimiothérapie. Les deux principaux motifs de transfert étaient la survenue d'une défaillance hémodynamique ou d'une DRA. Un score IPI élevé ainsi que la présence d'une forte masse tumorale au diagnostic étaient associés à un taux plus important d'admission en réanimation. Un score IGSII élevé à l'admission ainsi que le recours aux AV étaient également associés au risque de décès en réanimation. Concernant le pronostic, les patients atteints de LBDGC nouvellement diagnostiqués nécessitant une admission en réanimation avaient un taux de survie globale plus faible que les témoins : 40,7% versus 72,7% ( $p < 0,001$ ). Aucun appariement n'a été effectué dans cette étude entre les 2 populations. Les auteurs ont quant à eux conclu à l'absence de différence significative en ce qui concerne les taux de rémission complète et survie sans progression à 2 ans du transfert<sup>113</sup>. Nos conclusions divergentes peuvent s'expliquer par nos caractéristiques d'appariement ayant pris en compte l'âge, le score IPI ainsi que le type de traitement reçu en première ligne. Par ailleurs, en comparaison aux LNH de type T, le pronostic des LNH de type B admis en réanimation semble plus favorable. L'équipe de Dumas *et al.*<sup>114</sup> a comparé de manière rétrospective deux cohortes de patients respectivement atteints de LNH B et T en les appariant sur les critères âge, sexe, année du diagnostic, score IPI et ligne de traitement. Les motifs d'admission en réanimation étaient similaires entre les 2 cohortes avec toutefois plus de SAM pour les LNH de type T. A J90, aucune différence n'était constatée sur le taux de mortalité. En revanche, le taux de survie globale à 2 ans de la cohorte T était inférieur à celui de la cohorte B : 20% versus 46% ( $p = 0,02$ ). Trois facteurs étaient associés à un surrisque de mortalité en analyse multivariée : phénotype T, infection à VIH sous-jacente, score SOFA plus élevé à l'entrée en réanimation.

### 5.3 Axes de développement

Nous pouvons nous interroger sur les facteurs impactant la survie sans progression à 2 ans des patients atteints de LBDGC transférés en réanimation parmi ceux qui ont survécu au séjour. Il est important de noter que ces patients ont un pronostic plus sombre et sont toujours exposés à une surmortalité dans les 2 ans suivant l'admission en comparaison à la population témoin.



La plupart des patients ont été transférés soit à un moment proche du diagnostic sans qu'aucun traitement spécifique n'ait commencé soit au décours du premier cycle de chimiothérapie. Environ 1 patient sur 3 a pu bénéficier de l'ensemble du schéma de traitement envisagé initialement et moins d'un patient sur 2 d'au moins la moitié des cures prévues. Le séjour en réanimation a donc un impact délétère sur la réalisation du programme de traitement prévu. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la petite taille de l'échantillon, de l'absence d'évaluation quantitative précise de la dose-intensité de traitement et du manque de puissance de l'analyse. A la date des dernières nouvelles, 14 patients étaient déclarés vivants dont 10 en première rémission complète et 4 en deuxième (ou plus) rémission complète. Deux patients étaient perdus de vue. Vingt patients sont décédés hors réanimation. Parmi les causes de décès, 12 étaient liées à l'évolution de la maladie et 6 à des infections sévères. La cause du décès était inconnue pour 2 patients. Le pronostic défavorable à 2 ans des patients ayant survécu au séjour semble indiquer que cette population reste particulièrement fragile après l'hospitalisation en réanimation. Plusieurs hypothèses quant au retentissement sur le pronostic global peuvent être avancées telles que la dénutrition, les modifications de la composition corporelle en termes de volémie et masse musculaire ainsi que l'altération de la qualité de vie physique et morale. Il est reconnu que le maintien de la dose-intensité optimale des schémas thérapeutiques basés sur le régime R-CHOP améliore la survie globale chez les patients atteints de LNH agressifs<sup>115,116</sup>. Ces résultats impliquent la nécessité d'une surveillance accrue et d'un programme de réadaptation post-réanimation adapté. Sur le plan nutritionnel, le taux d'albumine n'a pas été identifié comme facteur pronostique de mortalité en réanimation dans notre étude. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'albumine n'est pas un marqueur fiable de la composition corporelle chez les patients en soins critiques. Cependant, nous avons constaté chez les patients admis en réanimation à partir de 2016 une tendance à un IMC plus élevé à l'admission. La prise en charge nutritionnelle est un enjeu majeur chez les patients atteints de cancer et en réanimation. En effet, la présence d'une néoplasie sous-jacente expose le patient à un état hypercatabolique relatif à l'inflammation chronique et aux traitements administrés ainsi qu'à un risque plus élevé de dénutrition. On considère actuellement que 10 à 20% des décès chez les patients atteints de cancer sont attribuables à un état de malnutrition<sup>117</sup>. La Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme (ESPEN) a récemment publié un référentiel de guidelines nutritionnelles propres aux patients atteints de cancer<sup>117</sup>. Si de nombreux progrès ont été réalisés en termes d'évaluation, de suivi et support nutritionnel en cancérologie, l'étape de la réanimation constitue une agression métabolique supplémentaire au cours du parcours thérapeutique.

Historiquement, on distinguait 2 phases se succédant durant le séjour : la phase « aiguë » de choc précoce et la phase « tardive » catabolique. La phase aiguë est caractérisée par une instabilité hémodynamique et des modifications hormonales dont l'insulinorésistance permettant de redistribuer les substrats énergétiques aux organes vitaux. La phase tardive correspond à la dégradation des tissus y compris de la masse musculaire maigre afin de fournir l'énergie nécessaire à la récupération de la phase aiguë et à limiter les risques de saignements et d'infections<sup>118</sup>. L'ESPEN a mis à ce jour ce modèle en 2019 en distinguant 3 phases : aiguë précoce (J1-J2 après l'admission), aiguë tardive (J3-J7), tardive dite de récupération (après J7). Chaque phase correspond à des besoins énergétiques caloriques et protéiques différents<sup>119</sup>. Actuellement, la nutrition entérale est la méthode privilégiée en réanimation en l'absence de contre-indications. L'incrémentaire est progressive avec des objectifs notamment hypocaloriques (< 70% des besoins estimés) à la phase aiguë précoce. Elle est associée à une supplémentation adaptée en électrolytes et en nutriments afin de prévenir le risque de syndrome de renutrition inappropriée notamment en cas d'hypophosphatémie préexistante. En hématologie, la nutrition entérale a également prouvé son bénéfice avec une diminution du taux d'infections et de GVH aiguë de grades III-IV chez les patients allogreffés bénéficiant d'un conditionnement myéloablatif<sup>120</sup>.

L'une des principales problématiques en réanimation reste la méthode d'évaluation et de suivi des besoins énergétiques et de mesure de la composition corporelle. L'évolution du poids et de l'IMC ne sont pas des paramètres fiables de la dénutrition compte tenu des variations importantes du corps en fluides. De même, des valeurs faibles d'albumine et de préalbumine sont plutôt le reflet d'un état pro-inflammatoire. Par ailleurs, la masse musculaire maigre n'est pas représentée par ces paramètres. La sarcopénie est l'une des complications les plus fréquentes en réanimation et entraîne une altération de la qualité de vie du patient au terme et à distance du séjour. Plusieurs études récentes ont rapporté que la modification de la composition corporelle par rapport à la simple évolution pondérale était prédictive de la mortalité toutes causes chez les patients atteints de cancer<sup>121,122</sup>. Pour rappel, chez les patients atteints de néoplasie, la définition consensuelle de la sarcopénie via la mesure de l'indice de masse musculaire squelettique (SMI = surface musculaire au niveau de L3 en cm<sup>2</sup>/taille du patient en mètre au carré) diffère selon le sexe : SMI < 39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> chez la femme ; < 55 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> chez l'homme<sup>123</sup>. Il existe plusieurs méthodes de mesure de la sarcopénie dont les applications en pratique quotidienne sont discutées et sont essentiellement réalisées dans le cadre d'études cliniques. Les techniques d'échographie et de bioimpédancemétrie se réservent aux patients valides et la fiabilité des mesures est limitée par l'état d'inflation hydrosodée fréquent chez les patients en soins critiques. L'évaluation de la sarcopénie par mesure du SMI sur coupe tomodensitométrique en L3 semble être l'une des options la plus adaptée durant le séjour en réanimation et a un intérêt pronostique<sup>124</sup>.

Ces coupes permettent d'obtenir 2 types de données quant à la déplétion musculaire : une mesure de type quantitative par la mesure du SMI et une mesure de type qualitative via l'analyse de l'atténuation de la densité musculaire correspondant au pourcentage de graisse intramusculaire. L'équipe de Toledo *et al.*<sup>125</sup> a démontré que la sarcopénie évaluée via segmentation tomodensitométrique était associée à une mortalité plus importante à 30 jours suivant l'admission en réanimation ainsi qu'à une mortalité en hospitalisation plus importante. Le principal facteur limitant de cette technique est qu'elle nécessite une segmentation manuelle, chronophage en routine clinique. Actuellement, des méthodes de segmentation automatique via le recours au *Deep Learning* et aux réseaux neuronaux convolutifs, permettant la reconnaissance d'images à partir d'un apprentissage autonome, se développent dans la lecture d'images médicales. Une étude très récente du LYSA<sup>126</sup> a démontré la validité d'un algorithme permettant la segmentation automatisée de coupes de TDM non injectées en L3 extraites à partir de TEP-TDM diagnostiques d'une cohorte de patients issue de l'essai GAINED<sup>37</sup> (essai prospectif de phase 3 comparant 2 stratégies thérapeutiques : rituximab vs obinutuzumab + CHOP ou ACVBP chez des patients âgés de moins de 65 ans, atteints d'un LBDGC avec un score IPIaa  $\geq 1$ , éligibles à l'autogreffe). La méthode a été validée sur 49 TEP-TDM parmi une cohorte exploratoire globale de 670 patients avec un indice de corrélation de 0,97 à la méthode manuelle. Concernant l'applicabilité de cette méthode à la cohorte, l'hypodensité musculaire n'avait aucun impact sur le taux de réponse métabolique complète. En revanche, il existait un impact pronostique délétère de l'hypodensité musculaire au diagnostic sur la survie globale et le taux de mortalité non liée à la rechute à 3 ans (OS 3a : 75,9% vs 89,9%,  $p < 0,001$  ; NRM 3a : 12,7% vs 2% ;  $p < 0,001$ ) contrairement au SMI. Notre étude n'a pas été construite pour exploiter ce type de données. Une étude rétrospective visant à déterminer l'impact pronostique de la composition corporelle chez les patients admis en réanimation pour choc septique et atteints d'hémopathies malignes comportant des données tomodensitométriques est actuellement en cours au Centre Henri Becquerel et au CHU de Rouen (étude CORPOREAH).

Enfin, la question de la temporalité du transfert reste très débattue à ce jour. Le délai de transfert à partir du premier jour d'hospitalisation conventionnelle n'a pas été identifié comme facteur de risque de mortalité en réanimation. Cependant, les patients transférés en monodéfaillance avaient un taux de survie globale plus important à J90 en comparaison aux patients présentant au moins 2 défaillances d'organes. A partir de 2016, on constate une tendance à l'admission plus tardive du patient avec toutefois un degré de sévérité moins important reflété par un score IGSII plus bas. Ces résultats suggèrent une évolution des pratiques dans nos 2 centres préconisant les situations de transfert « prophylactique » ou à haut risque de défaillance(s) d'organe(s).

#### 5.4 Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude bicentrique comportant un nombre relativement restreint de patients pouvant limiter la généralisation de nos résultats. De plus, les facteurs d'appariement ont été limités à l'âge, au score IPI ainsi qu'au traitement reçu en nous basant sur les données préexistantes de la littérature. Certains facteurs tels que le recours à la VMI ou la présence d'IFI fréquemment associés à la mortalité en réanimation n'ont pas été mis en évidence dans notre étude probablement en raison d'un manque de puissance lié à l'effectif. Le caractère rétrospectif de cette étude a pu générer des biais d'information et de classement. La période sur laquelle les patients ont été étudiés couvre une fourchette de plus de dix ans et depuis, l'amélioration des techniques de soins intensifs ainsi que des soins de support en onco-hématologie ont pu avoir une influence positive sur le pronostic des patients pris en charge plus récemment. Concernant la méthode de recueil, les données manquantes sont essentiellement liées au caractère rétrospectif de l'étude et au fait que le logiciel biomédical du service de médecine intensive-réanimation ait changé depuis 2016 (actuellement : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia). De ce fait, les paramètres hémodynamiques, ventilatoires, le suivi quotidien au cours du séjour et le calcul précis de certains scores pronostiques n'ont pu être rendus pour les patients pris en charge avant cette année. Enfin, un biais de sélection existe dans notre cohorte puisque nous n'avons pas pu identifier et inclure les patients admis dans le service de réanimation en provenance d'un autre établissement que le Centre Henri Becquerel ou ceux admis directement (sans séjour préalable au Centre Henri Becquerel) et décédés dans le service de réanimation pour lesquels le diagnostic de LBDGC n'a pu être posé qu'*a posteriori* du décès. De la même façon, les données des patients ayant séjourné dans les autres centres de réanimation de la région Haute-Normandie n'ont pu être colligées.

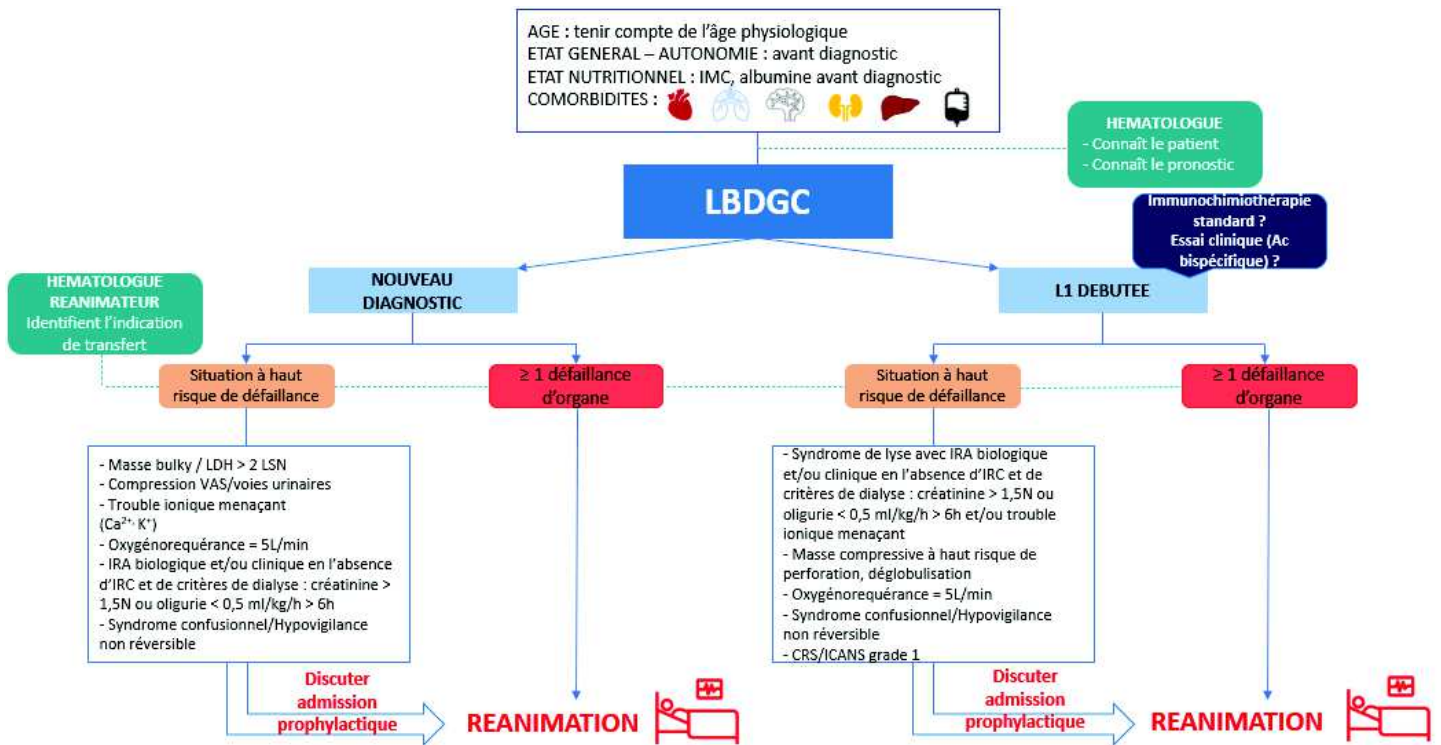
#### 5.5 La réanimation : un acteur clef à l'ère de l'immunothérapie

Le domaine des immunothérapies en hématologie a considérablement évolué ces dix dernières années ce qui a permis d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients. Cependant, des effets secondaires graves et potentiellement mortels peuvent survenir et nécessiter une admission en réanimation. Les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells représentent à ce jour l'arsenal thérapeutique d'immunothérapie le plus récent pourvoyeur de toxicités spécifiques.

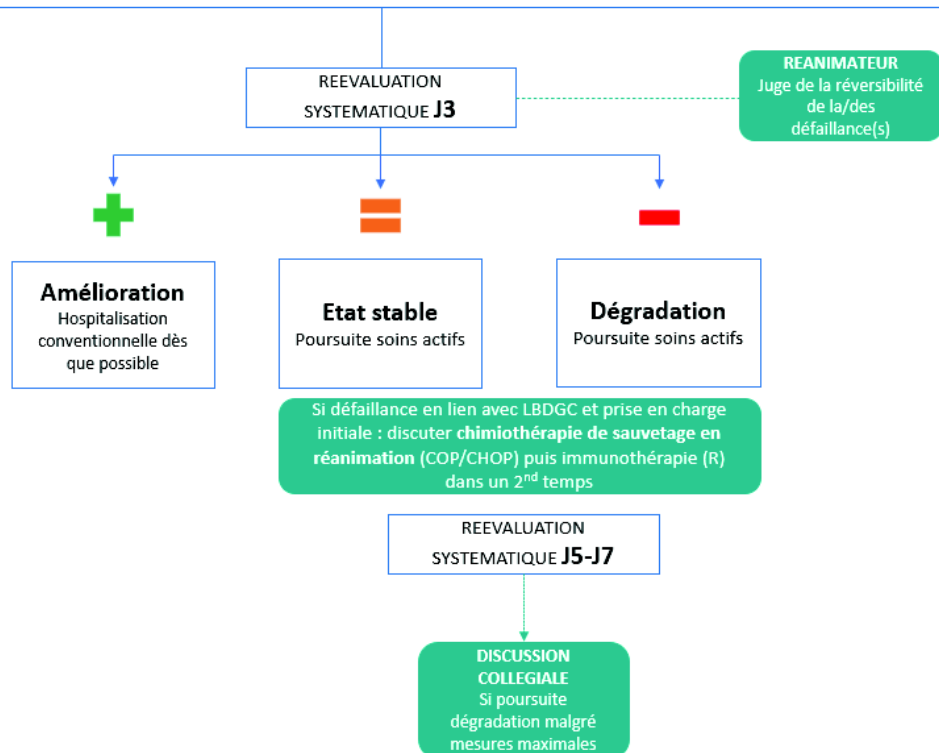
Leur développement dans le cadre des HM, notamment l'évolution de leur place dans les lignes de traitement en dehors des indications actuelles, et potentiellement en oncologie solide dans le futur pourrait être à l'origine d'une augmentation exponentielle des patients éligibles à recevoir ces traitements. Actuellement, le taux d'admission en réanimation per procédure varie de 15 à 47% selon les études rapportées. Les séjours en réanimation sont généralement courts (de l'ordre de 72 à 96h) et consistent en la prise en charge de deux principales complications, le CRS et l'ICANS, liés à l'orage cytokinique provoqué par l'interaction de l'organisme avec l'anticorps bispécifique ou l'expansion des cellules CAR-T. Si dans la plupart des cas ces effets sont totalement réversibles, ils mobilisent des ressources techniques et médicamenteuses coûteuses ainsi qu'une chaîne de professionnels hospitaliers imposant l'anticipation et l'organisation du parcours de soins du patient. En conséquence, l'application de ce type de procédure requiert une collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs en termes de formation, de politique d'admission et d'expertise clinique.

## 6 Conclusion

La proportion de patients atteints d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué ou en cours de première ligne de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like admis en réanimation est d'environ 6%. Plus de deux tiers des patients sont admis avant le deuxième cycle de chimiothérapie. Le pronostic à 2 ans est défavorable en termes de survie globale et sans progression par rapport aux patients n'ayant jamais requis d'admission en réanimation y compris chez les patients ayant survécu au séjour. Environ 1 patient sur 3 décède durant le séjour. Les facteurs pronostiques associés à la mortalité en réanimation sont davantage liés à la gravité de l'événement aigu conduisant au transfert qu'au pronostic du lymphome sous-jacent représenté par le score IPI au diagnostic. Les scores de gravité habituellement employés en réanimation sont applicables aux patients atteints de LBDGC et ont une valeur pronostique forte. Le séjour en réanimation a un impact délétère sur la réalisation du traitement prévu et le maintien de la dose-intensité. Il est nécessaire de repérer dès le diagnostic les patients à haut risque de défaillance viscérale afin d'appliquer des mesures correctives de manière précoce. La décision de transfert en réanimation doit être discutée de manière collégiale entre l'hématologue et le réanimateur même en l'absence de défaillance installée. Une attention renforcée doit être portée aux sujets survivants au séjour en particulier sur le plan nutritionnel, rééducationnel musculaire et psychique. Le développement de nouveaux traitements immunologiques et de thérapies ciblées comportant des toxicités spécifiques potentiellement graves impliquent de renforcer la vigilance et la collaboration hématologue/réanimateur vis à vis de ces populations cibles. En conclusion, nous proposons un algorithme aidant à la prise en charge décisionnelle des patients atteints de LBDGC présentant une complication menaçant le pronostic vital au cours de leur parcours thérapeutique initial.



A l'admission : score IGSII – SOFA J1 – GDS/lactates artériels – monitoring continu



**Figure 25.** Algorithme d'aide décisionnelle à la prise en charge d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué ou en première ligne de traitement présentant une complication menaçant le pronostic vital

## 7 Bibliographie

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390.
3. Fasola G, Fanin R, Gherlinzoni F, et al. Serum LDH Concentration in Non-Hodgkin's Lymphomas. *Acta Haematol*. 1984;72(4):231–238.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J. Clin. Oncol*. 2014;32(27):3059–3067.
5. Vercellino L, Cottareau A-S, Casasnovas O, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020;135(16):1396–1405.
6. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860–1861.
7. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br. J. Haematol*. 2017;178(6):871–887.
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–282.
9. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology*. 2014;2014(1):90–99.
10. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2012;30(28):3460–3467.
11. Johnson N, Slack G, Savage K, 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;30:3452–9.
12. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121(20):4021–4031.
13. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–511.
14. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126(22):2466–2474.
15. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253–2263.
16. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(25):1937–1947.
17. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2013;368(15):1408–1416.
18. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*. 2014;123(8):1214–1217.



19. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014;11(1):12–23.
20. Jardin F. Next generation sequencing and the management of diffuse large B-cell lymphoma: from whole exome analysis to targeted therapy. *Discov. Med.* 2014;18(97):51–65.
21. Wang L, Li L, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol.* 2020;13(1):175.
22. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2013;54(8):1244–1250.
23. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood.* 2013;122(1):61–67.
24. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41(3):565–574.
25. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801.
26. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(14):987–994.
27. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857–1861.
28. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood.* 2020;135(23):2041–2048.
29. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(26):3150–3156.
30. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002;(4):235.
31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460–468.
32. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet.* 2011;378(9806):1858–1867.
33. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, 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. *The Lancet.* 2013;381(9880):1817–1826.
34. Delarue R, Tilly H, Mounier N, 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;14(6):525–533.
35. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019;37(21):1790–1799.

36. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J. Hematol. Oncol.* 2020;13:71.
37. Le Gouill S, Ghesquières H, Oberic L, et al. Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood.* 2021;137(17):2307–2320.
38. Bobillo S, Joffe E, Seshan V, et al. Central Nervous System Prophylaxis with High-Dose Intravenous Methotrexate or Intrathecal Chemotherapy in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Risk of CNS Relapse Treated in the Rituximab Era. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):1619–1619.
39. Roschewski M. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: a race to the bottom. *Haematologica.* 2021;106(2):332–334.
40. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica.* 2020;105(7):1914–1924.
41. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(19):3121–3127.
42. Larouche J-F, Berger F, Chassagne-Clément C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(12):2094–2100.
43. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2006;17 Suppl 4:iv31-32.
44. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(16):2579–2581.
45. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(36):4462–4469.
46. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020;38(2):155–165.
47. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978–988.
48. Rassy E, Danu A, Ibrahim T, et al. Outcomes of Transplant-Eligible Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Second-Line Salvage Chemotherapy: The Gustave Roussy Experience. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(4):e373–e380.
49. Abramson JS, Siddiqi T, Palomba ML, et al. High Durable CR Rates and Preliminary Safety Profile for JCAR017 in R/R Aggressive B-NHL (TRANSCEND NHL 001 Study): A Defined Composition CD19-Directed CAR T Cell Product with Potential for Outpatient Administration. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):S25.
50. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(1):45–56.
51. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther. Adv. Hematol.* 2019;10:.
52. Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2020;61(11):2767–2770.

53. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):6–6.
54. Dickinson MJ, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Cd20-Tcb (rg6026), a Novel “2:1” Format T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Complete Remissions in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Hematol. Oncol*. 2019;37(S2):92–93.
55. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):45–46.
56. Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410–1416.
57. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J, et al. Mosunetuzumab, a Novel CD20/CD3 Bispecific Antibody, in Combination with CHOP Confers High Response Rates in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):37–38.
58. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE, et al. Odronektamab (REGN1979), a Human CD20 x CD3 Bispecific Antibody, Induces Durable, Complete Responses in Patients with Highly Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Including Patients Refractory to CAR T Therapy. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):42–43.
59. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(26):2531–2544.
60. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020;396(10254):839–852.
61. Papageorgiou SG, Cwynarski K, Kottaridis PD. The role of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphomas (DLBCL). *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(10):1271–1278.
62. Gauchy A-C, Kanagaratnam L, Quinquenel A, et al. Hypercalcemia at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma is not uncommon and is associated with high-risk features and a short diagnosis-to-treatment interval. *Hematol. Oncol*. 2020;38(3):326–333.
63. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br. J. Haematol*. 2010;149(4):578–586.
64. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. *J. Oncol*. 2017;2017:1–9.
65. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(19):1844–1854.
66. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J, et al. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N. Engl. J. Med*. 2007;356:1862–1869.
67. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin. Proc*. 2017;92(4):609–641.
68. Flouzat-Lachaniette C-H, Allain J, Roudot-Thoraval F, Poignard A. Treatment of spinal epidural compression due to hematological malignancies: a single institution’s retrospective experience. *Eur. Spine J*. 2013;22(3):548–555.
69. Fleury I, Amorim S, Mounier N, et al. Management and prognosis of 66 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a French retrospective multicenter study. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(7):2025–2031.
70. Marzorati C, Mokart D, Pène F, et al. Neurological failure in ICU patients with hematological malignancies: A prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0178824.

71. Fox CP, Phillips EH, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2019;184(3):348–363.
72. Decavèle M, Dreyfus A, Gatulle N, et al. Clinical features and outcome of patients with primary central nervous system lymphoma admitted to the intensive care unit: a French national expert center experience. *J. Neurol.* 2021;1–10.
73. Hare SS, Souza CA, Bain G, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1015):848–864.
74. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2014;9(3):273–283.
75. Javaugue V, Debiais-Delpech C, Nouvier M, et al. Clinicopathological spectrum of renal parenchymal involvement in B-cell lymphoproliferative disorders. *Kidney Int.* 2019;96(1):94–103.
76. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica.* 2011;96(7):1002–1007.
77. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet.* 2014;383(9927):1503–1516.
78. Krebs P, Crozat K, Popkin D, Oldstone MB, Beutler B. Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood.* 2011;117(24):6582–6588.
79. Valade S, Canet E, Mariotte E. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : le point de vue du réanimateur. *Médecine Intensive Réanimation.* 2018;27(3):239–248.
80. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation.* 2009;18(4):284–290.
81. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131.
82. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ.* 2014;66(9):2613–2620.
83. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e630–e637.
84. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(4):e56–e93.
85. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990.* 2011;47(1):8–32.
86. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017;15(12):1520–1541.
87. Clausen MR, Ulrichsen SP, Larsen TS, et al. Depth of neutrophil nadir after first cycle of R-CHOP predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma – a nationwide population-based cohort study. *Leuk. Lymphoma.* 2019;60(8):1950–1957.
88. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810.
89. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10
90. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–377.

91. Greenbaum U, Kebriaei P, Srour SA, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy toxicities. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021;87(6):2414–2424.
92. Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull. Cancer (Paris)*. 2019;106(1):S102–S109.
93. Cornillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, et al. Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull. Cancer (Paris)*. 2020;107(1):S12–S17.
94. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1404–1419.
95. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014 Jul 10;124(2):188-95.
96. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol.* 2018;11:35.
97. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15(1):47–62.
98. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–638.
99. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18(7):435–453.
100. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, et al. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur. J. Haematol.* 2017;99(4):315–322.
101. Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(22):2810–2818.
102. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann. Intensive Care.* 2011;1:5.
103. Malak S, Sotto J-J, Ceccaldi J, et al. Ethical and Clinical Aspects of Intensive Care Unit Admission in Patients with Hematological Malignancies: Guidelines of the Ethics Commission of the French Society of Hematology. *Adv. Hematol.* 2014;2014:1–8.
104. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 1999;27(3):633–638.
105. Hill QA, Kelly RJ, Patalappa C, et al. Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study. *Leuk. Lymphoma.* 2012;53(2):282–288.
106. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann. Intensive Care.* 2019;9:110.
107. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J. Intensive Care.* 2019;7:.
108. Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, et al. Sequential Organ Failure Assessment Score Modified for Recent Infection in Patients With Hematologic Malignant Tumors and Severe Sepsis. *Am. J. Crit. Care Off. Publ. Am. Assoc. Crit.-Care Nurses.* 2016;25(5):409–417.

109. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Support. Care Cancer*. 2004;12(4):234.
110. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1744–1750.
111. Geerse DA, Span LFR, Pinto-Sietsma S, van Mook WNKA. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur. J. Intern. Med*. 2011;22(1):57–61.
112. Beers EJ van, Müller MCA, Vlaar APJ, Spanjaard L, Bergh WM van den. Haematological malignancy in the intensive care unit: microbiology results and mortality. *Eur. J. Haematol*. 2016;97(3):271–277.
113. Wohlfarth P, Carlström A, Staudinger T, et al. Incidence of intensive care unit admission, outcome and post intensive care survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2016;57(8):1831–1838.
114. Dumas G, Biard L, Givel C, et al. Intensive care unit admission in patients with T cell lymphomas: clinical features and outcome. *Ann. Hematol*. 2019;98(1):195–203.
115. Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR*. 2009;28(1):116.
116. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann. Hematol*. 2008;87(4):277–283.
117. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin. Nutr*. 2021;40(5):2898–2913.
118. Cuthbertson DP. POST-SHOCK METABOLIC RESPONSE. *The Lancet*. 1942;239(6189):433–437.
119. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr*. 2019;38(1):48–79.
120. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2012;94(3):287–294.
121. Camus V, Lanic H, Kraut J, et al. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur. J. Haematol*. 2014;93(1):9–18.
122. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2008;33(5):997–1006.
123. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495.
124. Lambell KJ, Tatuco-Babet OA, Chapple L, Gantner D, Ridley EJ. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. *Crit. Care*. 2020;24:35.
125. Toledo DO, Carvalho AM, Oliveira AMRR, et al. The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2018;25:114–120.
126. Jullien M, Tessoulin B, Ghesquières H, et al. Deep-Learning Assessed Muscular Hypodensity Independently Predicts Mortality in DLBCL Patients Younger Than 60 Years. *Cancers*. 2021;13(18):4503.

## 8 Annexes

### 8.1 Annexe 1 : Score SOFA et prédiction de la mortalité

#### PONDERATION DES VARIABLES

Score SOFA (points)	1	2	3	4
<b>Ventilation</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	< 400	< 300	< 200 <i>Avec support ventilatoire</i>	< 100 <i>Avec support ventilatoire</i>
<b>Coagulation</b> Plaquettes, G/l	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Foie</b> Bilirubine totale, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2 – 5.9 (33 – 101)	6 – 11.9 (102 – 204)	> 12 (< 204)
<b>Hémodynamique</b> Hypotension Catécholamines, γ/kg/min	PAM < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopamine > 5 Ou adrénaline ≤ 0.1 Ou noradrénaline ≤ 0.1	Dopamine > 15 Ou adrénaline > 0.1 Ou noradrénaline > 0.1
<b>Neurologie</b> Echelle de Glasgow	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b>Rein</b> Créatinine, mg/dl (μmol/l) ou diurèse	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 400) Or < 500 ml/j	> 5.0 (> 440) Or < 200 ml/j

**Référence :** Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10

#### PREDICTION DE LA MORTALITE

Score SOFA maximum	Mortalité estimée
0 - 6	< 10%
7 - 9	15 - 20%
10 - 12	40 - 50%
13 - 14	50 - 60%
15	> 80%
15 - 24	> 90%

#### Références :

- 1) Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, *et al.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800
- 2) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, *et al.* Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8

## 8.2 Annexe 2 : Score IGSII et prédiction de la mortalité

### DEFINITION DES VARIABLES

- Age : âge du patient en années selon le dernier anniversaire.
- Fréquence cardiaque : prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.
- Pression artérielle systolique : utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.
- Température centrale : tenir compte de la température la plus élevée.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> : si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.
- Diurèse : si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).
- Urée sanguine : prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.
- Globules blancs : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.
- Kaliémie : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.
- Natrémie : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.
- Bicarbonatémie : prendre la valeur la plus basse en mEq/L.
- Bilirubine : prendre la valeur la plus haute en µmol/L ou mg/L (uniquement chez les patients ictériques).
- Score de Glasgow : prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.
- Type d'admission
  - malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation.
  - malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention.
  - malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
  - malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.



- Pathologie
  - Sida : malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à pneumocystis, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
  - Maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
  - Cancer : prouvé par chirurgie, scanner ou autre méthode d'imagerie.

Si le malade reste moins de 24 heures :

- noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément
- calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée

En cas d'arrêt cardiaque, compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points) et un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

**Référence** : Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63

#### PREDICTION DE LA MORTALITE

Value of SAPS II	Predicted ICU mortality (%)	95% CI of predicted ICU mortality	Net benefit
10	1.4%	1.1%– 1.8%	0.225
20	2.6%	2.2% - 3.2%	0.209
30	4.9%	4.2% - 5.7%	0.192
40	8.9%	7.9% - 10.0%	0.158
50	15.6%	14.3% - 16.9%	0.142
60	25.9%	24.3% - 27.5%	0.109
70	39.8%	37.7% - 42.0%	0.077
80	55.6%	52.8% - 58.4%	0.047
90	70.4%	67.2% - 73.3%	0.023
100	81.8%	78.9% - 84.4%	0.014

**Référence** : Allyn J, Ferdynus C, Bohrer M, *et al.* Simplified Acute Physiology Score II as Predictor of Mortality in Intensive Care Units: A Decision Curve Analysis. *PLoS One*. 2016 Oct 14;11(10):e0164828

Points	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18		
<b>Variables</b>																												
Age (années)												<40							40-59			60-69	70-74	75-79		≥80		
FC (bpm)				<40							40-69	70-119				120-159			≥160									
PAS (mmHg)		<70						70-99				100-199		≥200														
Température (°C)												<39		≥39														
PaO2/FiO2 (mmHg)				<100	100-199	≥200																						
Diurèse (l/24h)				<0,5					0,5-0,99			≥1																
Urée (mmol/l)												<10					10-29,9								≥30			
Leucocytes (G/l)			<1									1-19,9			≥20													
Kaliémie (mmol/l)										<3		3-4,9			≥5													
Natrémie (mmol/l)								<125				125-144	≥145															
HCO3- (mmol/l)						<15				15-19		≥20																
Bilirubine totale (µmol/l)										<68,4						68,4-102,5										≥102,6		
Score de Glasgow (points)	<6	6-8				9-10		11-13				14-15																
Maladie chronique																											SIDA	
Type d'admission												Chir.prog.					Médical											



Received: 5 November 2020 | Accepted: 22 February 2021

DOI: 10.1111/ejh.13606

ORIGINAL ARTICLE

Haematology WILEY

## Outcomes after intensive care unit admission in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients: A real-life study

Alexandra Zduniak<sup>1</sup> | Sorina-Dana Mihailescu<sup>2</sup> | Justine Lequesne<sup>2</sup> | Pascal Lenain<sup>1</sup> |  
Nathalie Contentin<sup>1</sup> | Louis-Ferdinand Pepin<sup>2</sup> | Anne-Lise Ménard<sup>1</sup> |  
Stéphane Leprêtre<sup>1</sup> | Emilie Lemasle<sup>1</sup> | Hélène Lanic<sup>1</sup> | Aspasia Stamatoullas-Bastard<sup>1</sup> |  
Hervé Tilly<sup>1</sup> | Fabienne Tamion<sup>3</sup> | Fabrice Jardin<sup>1</sup> | Vincent Camus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France

<sup>2</sup>Department of Statistics and Clinical Research Unit, Centre Henri Becquerel, Rouen, France

<sup>3</sup>Intensive Care Unit, Charles Nicolle University Hospital, Rouen, France

### Correspondence

Vincent Camus, Department of Hematology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France.  
Email: vincent.camus@chb.unicancer.fr

### Abstract

We conducted a retrospective study to analyze the prognostic factors impacting the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients undergoing first-line therapy and admitted to intensive care unit (ICU) compared to a control cohort who did not require ICU admission. Between January 1, 2008, and December 31, 2018, 828 patients were diagnosed with DLBCL at our institution, including 72 patients who were required ICU admission during disease course. Among them, forty-five patients undergoing homogeneous first-line therapy with /R-CHOP-like regimen and ICU-admitted were selected for the present analysis. Control "non-ICU" DLBCL patients were matched by age, IPI score and treatment received. The median age at ICU admission was 65 years, 97.8% of patients displayed advanced-stage disease (III/IV), and 84.4% had a high IPI score (3-5). The main reasons for ICU admission were acute respiratory failure (40.0%) and septic shock (33.3%). The ICU mortality rate was 33.3%. The 2-year PFS was lower in ICU survivors patients than in non-ICU patients: 31.7% (95% CI 18.5-54.1) vs 60.8% (95% CI 51.2-72.1,  $P = .00049$ ). Admission to the ICU is an event that clearly impacts the outcomes of patients with DLBCL, until 2 years after the event. ICU prognosis seems mainly related to critical patient severity at admission rather than lymphoma-related prognostic factors (IPIs), suggesting that ICU admission criteria should not be based only on the lymphoma prognosis.

### KEYWORDS

critical care, diffuse large B-cell lymphoma, intensive care unit, respiratory failure, sepsis

### Statement of Significance

Admission to intensive care unit is a severe event that can affect the course of a patient treated for diffuse large B-cell lymphoma, the most common type of aggressive lymphoma. The death rate in intensive care unit for these patients is approximately one-third. Our study shows that

© 2021 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

*Eur J Haematol.* 2021;00:1–12.

wileyonlinelibrary.com/journal/ejh | 1

patients who survive their first stay in intensive care have a more severe prognosis than patients who did not need to stay in intensive care.

## 1 | INTRODUCTION

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the US and Europe, accounting for 40% of cases.<sup>1</sup> It is a heterogeneous disease that can be diagnosed *de novo* or after an indolent lymphoma transformation. The clinical presentation of DLBCL is usually aggressive with the presence of B symptoms, the involvement of several lymph nodes and extranodal sites. First-line immunochemotherapy is crucial in the management of DLBCL to achieve prolonged survival and to cure the disease. Six to eight cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) combined with anti-CD20 rituximab (R) every 21 days is the current standard treatment<sup>2,3</sup> for patients with DLBCL.<sup>4</sup> This front-line R-CHOP regimen has greatly improved long-term disease control, with complete response rates ranging from 75% to 80% and more than half of both elderly and younger patients still in complete remission 5 years after initial treatment.<sup>2,5-7</sup> Compared with standard R-CHOP, intensified immunochemotherapy with rituximab, doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin and prednisone (R-ACVBP), widely used in France, significantly improves the survival of younger patients (aged 18-59 years) with a low-intermediate International Prognostic Index (IPIs).<sup>8</sup> Nevertheless, toxic hematological effects have precluded its use in older patients and prevented the adoption of this regimen as a standard of care worldwide. Of note, many life-threatening complications related to the disease itself or the treatment (compressing tumor, specific organ damage, infections, tumor lysis syndrome) can lead to intensive care unit (ICU) admission. Among patients with hematologic malignancies admitted to the ICU, those diagnosed with lymphoma constitute approximately one-third of this population.<sup>9</sup> Despite advances in invasive and supportive critical care, the ICU mortality rate in this population remains high, ranging from 34% to 68% according to published data.<sup>10</sup> Furthermore, most of the previous studies focused on heterogeneous cohorts mixing all types of hematological malignancies, with short-term outcome endpoints, limiting clinically meaningful conclusions establishment. The long-term outcome of newly diagnosed DLBCL patients after a first stay in the ICU remains unclear. Therefore, we conducted this study to assess the prognostic impact of a first ICU admission in newly diagnosed DLBCL patients undergoing first-line therapy.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

Consecutive patients admitted to the medical ICU of Charles Nicolle Rouen University Hospital between January 1, 2008, and December 31, 2018, were included in the retrospective analysis if they met the following criteria: age  $\geq 18$  years, newly diagnosed and histologically confirmed DLBCL, untreated patients or patients undergoing

first-line therapy with an R-CHOP/R-CHOP like regimen, with at least one organ failure.

All anonymized data were reported from the medical electronic files of the patients in the hospital database. ICU parameters at admission were analyzed, including reason for admission, delay in transfer to ICU (time between conventional hospitalization and ICU admission), length of stay, need for vasopressor drugs, invasive mechanical ventilation (MV), renal replacement therapy (RRT), chemotherapy or salvage surgery. Disease severity at ICU admission was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score,<sup>11</sup> the Simplified Acute Physiology Score II (SAPSII)<sup>12</sup> and the number of organ failures at day 1. The SOFA is a scoring system describing the degree of organ failure over time in individual patients and in groups of patients with sepsis, ranging from 0 to 24 points. The SAPSII is a largely used severity score and mortality estimation tool made of 12 physiological variables and 3 disease-related variables, ranging from 0 to 163 points. A reassessment was systematically performed on day 3 for the SOFA score and number of organ failures. Complications frequently associated with hematological malignancies such as hemophagocytic lymphohistiocytis and infections were reported. Sepsis and septic shock were defined according to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).<sup>13</sup> The definitive time point for data collection of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was October 9, 2019.

This retrospective study was approved by our internal review board (N° 1906B) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and non-opposition statements were obtained from all live participants.

### 2.1 | Statistical analysis

The statistical analysis was performed using R software, version 3.6.1. The characteristics of the sample are described as numbers and percentages for qualitative variables and as the mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR, 25%-75%) for quantitative variables. Continuous data were compared using independent samples t tests and categorical data were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test. The median follow-up was calculated using the reverse Kaplan-Meier method.<sup>14</sup> OS and PFS were estimated from the date of diagnosis or the date of ICU admission to the date of death from any cause or to disease progression, relapse or death from any cause, respectively. The data were censored according to each time frame for survival analysis. Survival probabilities were calculated using the Kaplan-Meier method. Log-rank tests and multivariate analyses were performed using Cox models with the selection of variables prior to analysis according to the literature and clinical pertinence. To assess the prognostic impact

of a first ICU admission in our daily practice, case-control matching was performed based on age at diagnosis, IPI score and treatment received using a case-control ratio of 1:2, with a control cohort of patients with DLBCL undergoing first-line therapy who did not require ICU admission during their disease course. A two-tailed *P*-value below .05 was considered statistically significant. For secondary analysis, a Hochberg correction was applied to control the risk of family-wise type I errors at 5%.<sup>15</sup>

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Study population

A total of 828 new cases of DLBCL were diagnosed in our center between January 1, 2008, and December 31, 2018. Seventy-two patients required transfer to the ICU, including 45 patients undergoing first-line therapy, representing a transfer rate of approximately 5.4%. At time of admission, 24 patients (53.3%) had received at least one cycle of R-CHOP /R-CHOP like regimen. Eight patients (17.8%) had received a debulking therapy (COP) and 13 patients (28.9%) had not received any treatment because diagnosis was made very close to admission to the ICU.

The patients were individually matched in a 1:2 ratio to a control group of 90 patients based on age at diagnosis, IPI score and first-line therapy received (Figure 1). The median follow-up of the 135 patients was 4.33 years (IQR, 3.6-5.59). The baseline characteristics of the ICU and non-ICU DLBCL patients are presented in Table 1. Patients admitted to the ICU more frequently displayed an impaired

performance status and a more elevated rate of lactate dehydrogenase (LDH) than the non-ICU controls. Moreover, mean hemoglobin level was lower in the ICU group (10.9 vs 11.8, *P* = .02).

#### 3.2 | ICU management

The median age at ICU admission was 65 years (IQR, 58-72). The leading cause of admission was acute respiratory failure (*n* = 18, 40.0%), followed by septic shock (*n* = 15, 33.3%). The median delay in ICU transfer was 33 days (IQR, 14.5-57.5) from diagnosis and 3 days (IQR, 1-12.3) from hospital admission. The median duration of stay in the ICU was 4 days (IQR, 2-13). The median duration of stay for patients discharged alive from ICU was 4 days (IQR, 2-9). The median SAPSII score at admission (day 1) was 52 (IQR, 45-68). Vasopressive drugs, RRT and MV were realized in 51.1%, 17.8% and 40.0% of all ICU DLBCL patients, respectively. Front-line chemotherapy was initiated in the ICU due to the aggressiveness of the disease in 6 of the 13 patients who had been transferred to ICU without treatment. A decision to withhold or withdraw life-sustaining treatment (LST) was made in 12 patients (26.7%), and the ICU mortality rate was 33.3% (Table 2).

#### 3.3 | Overall and progression-free survival

Among the 45 patients admitted to the ICU, 15 died during the stay. At time of last visit, 19 patients (42.2%) were deceased including 12 (26.7%) deaths related to disease course and 5 deaths (11.1%) related

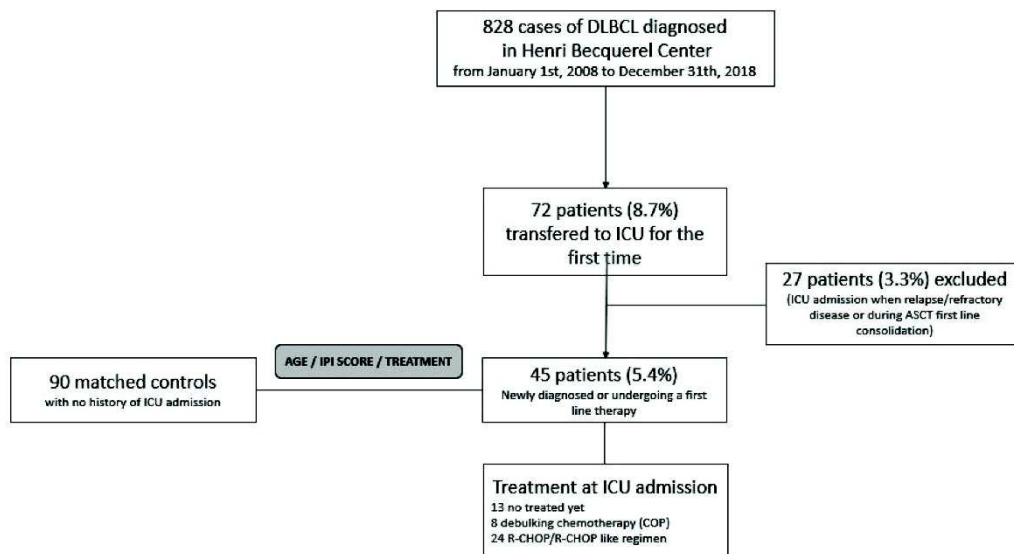


FIGURE 1 Flow chart

Variable	Intensive care unit (ICU) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (N = 45) N (%) Mean ± SD Median [IQR]	Non-ICU DLBCL (N = 90) N (%) Mean ± SD Median [IQR]	P-value
	Age at diagnosis (y)	63.2 ± 11.8 64 [57-72]	
Gender			.17
Female	16 (35.6)	43 (47.8)	
Male	29 (64.4)	47 (52.2)	
B signs	25 (55.6)	49 (54.4)	.9
Performance status			.02
0	8 (17.8)	27 (30.0)	
1	14 (31.1)	16 (17.8)	
2	7 (15.6)	28 (31.1)	
3	11 (24.4)	17 (18.9)	
4	5 (11.1)	2 (2.2)	
Bone marrow involvement	17 (40.5)	19 (24.4)	.07
Ann Arbor staging			1
I-II	1 (2.2)	3 (3.3)	
III-IV	44 (97.8)	87 (96.7)	
IPI			.87
0-2	7 (15.6)	15 (16.7)	
3-5	38 (84.4)	75 (83.3)	
IPlaa			.75
0-1	3 (6.7)	8 (8.9)	
2-3	42 (93.3)	82 (91.1)	
Laboratory parameters at diagnosis			
Albumin (g/L)	32.1 ± 6.3 32 [27.8-37]	34 ± 6.8 33.5 [30-39]	.13
Lactate	519.7 ± 916.4	243 ± 253.6	.008
Dehydrogenase (UI/L)	205 [145-404]	164.5 [114.3-248.8]	
Hemoglobin (g/dL)	10.9 ± 2 11 [9.3-12.3]	11.8 ± 2.2 11.9 [10.3-13.2]	.02

**TABLE 1** Baseline patient characteristics at diagnosis

to treatment toxicity (severe infections). The cause of death was unknown for the last two patients. Patients with DLBCL requiring an ICU admission during first-line therapy had a significant shorter OS at 2 years: 31.6% (95% CI 20.3-49.2) vs 72.1% (95% CI 63.0-82.6;  $P < .0001$ ) in non-ICU patients. PFS at 2 years was also shorter in ICU patients: 21.1% (95% CI 11.9-37.5) vs 60.8% (95% CI 51.2-72.1;  $P < .0001$ ) (Figure 2). We also compared the overall and progression-free survival at 2 years between patients who were admitted to the ICU and were discharged alive (30/45; 66.7%) and non-ICU patients. The OS and PFS rates were significantly better for non-ICU patients: 72.1% (95% CI 63.0-82.6) and 60.8% (95% CI 51.2-72.1) vs

47.4% (95% CI 32.0-70.2;  $P = 0.0043$ ) and 31.7% (95% CI 18.5-54.1;  $P = 0.00049$ ), respectively (Figure 3).

### 3.4 | Mortality risk

We performed a univariate analysis to determine factors associated with ICU mortality (Table 3). Use of vasopressive drugs was associated with a higher risk of mortality before multiple testing correction. Patients deceased in the ICU had a more elevated SAPSII score, arterial lactate rate at day 1 and a more elevated SOFA score at day

**TABLE 2** Management of critically ill diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients

Variable	ICU DLBCL (N = 45) N (%) Median [IQR]
Age at admission (y)	65 [58-72]
Delay in ICU transfer (d)	
From diagnosis	33 [14.5-57.5]
From hospital admission	3 [1-12.3]
Treatment received at time of admission	
COP	8 (17.8)
R-CHOP/R-CHOP like	24 (53.3)
None	13 (28.9)
Reason for ICU admission	
Acute respiratory failure	18 (40.0)
Septic shock	15 (33.3)
Acute kidney failure	5 (11.1)
Multiorgan failure	2 (4.4)
Neurological failure	2 (4.4)
Others	3 (6.6)
<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>	1 (2.2)
<i>Malignant hypercalcemia</i>	1 (2.2)
<i>Hemorrhagic shock</i>	1 (2.2)
ICU length of stay (d)	4 [2-13]
Parameters at admission	
Albumin (g/L)	27 [24-32]
Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	123 [69-187]
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	23 [21-30]
SAPSI	52 [45-68]
SOFA at day 1	7 [4-13]
SOFA at day 3	6 [3-11]
Arterial lactate ( $\text{mmol/L}$ )	2.2 [1.3-4.7]
Febrile neutropenia	13 (28.9)
Documented bacteremia (in 12 patients)	
GNB	8 (66.7)
GPC	2 (16.7)
Multiple	2 (16.7)
Fungal invasive infection	5 (11.1)
Vasopressive drugs	23 (51.1)
Renal replacement therapy	8 (17.8)
Mechanical ventilation	18 (40.0)
Length of MV (d)	7 [3-15]
Chemotherapy in ICU	6 (13.3)
<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>	6 (13.3)
Decision of withhold or withdraw LST	12 (26.7)
Death in ICU	15 (33.3)

Abbreviations: BMI, body mass index; GNB, gram-negative bacilli; GPC, gram positive cocci; ICU, intensive care unit; LST, life-sustaining therapy; MV, mechanical ventilation; SAPSI, simplified acute physiology score II; SOFA, sequential organ failure assessment.

3 than ICU survivors. After multiple testing correction, SAPSI was significantly associated with ICU mortality. By multivariate analysis (Cox model), only the severity at ICU admission represented by SAPSI as a quantitative variable at day 1 was associated with mortality at 2 years from ICU admission (HR 1.03 [1.01-1.05]) (Table 4).

### 3.5 | Impact of febrile neutropenia and number of organ failures

Thirteen patients (28.9%) were admitted with febrile neutropenia. Bacteremia was documented in 12 patients and was mainly related to gram-negative bacilli. Febrile neutropenia had no influence on 90-day survival.

We compared the number of organ failures at ICU admission. Patients admitted with one organ failure had better overall survival at day 90:68.4% (95% CI 50.4-92.9) vs 34.6% (95% CI 20.4-58.7;  $P = .027$ ) for those with two or more.

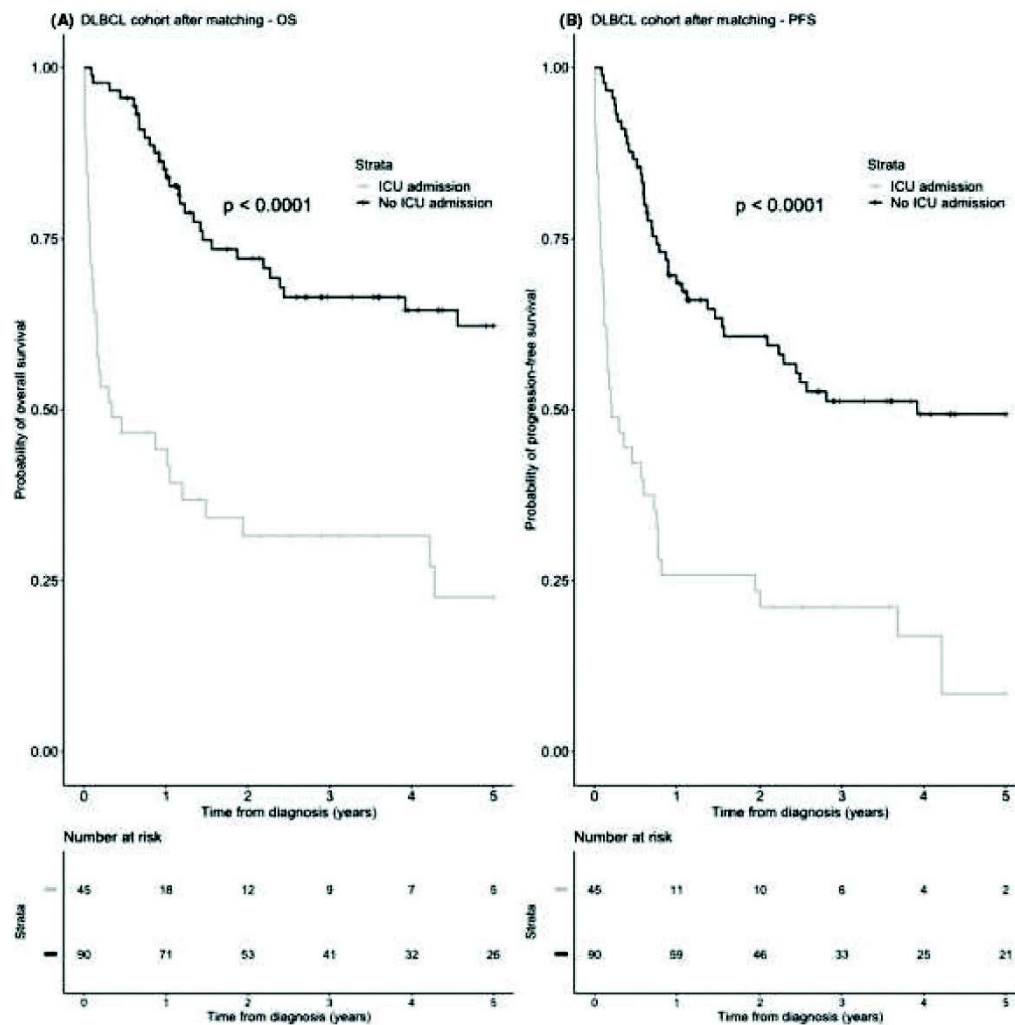
These results are shown in Figure 4. At 2 years, admission with 2 or more organ failures had still a significant unfavorable impact on overall survival (Figure S1).

## 4 | DISCUSSION

We report a real-life homogeneous series of patients diagnosed with advanced-stage DLBCL with high IPI scores undergoing first-line standard immunochemotherapy and requiring ICU transfer during the planned treatment course. Compared to a matched control cohort based on age at diagnosis, IPI score and treatment received, we showed that ICU admission is an event strongly impacting the management of patients diagnosed with DLBCL, affecting OS, even 2 years after this first stay. The vast majority of events happen during the ICU admission, which is not unexpected, and this is one of the reasons the OS and PFS are so poor at the 2-year mark. Nevertheless, ICU survivors died earlier during follow-up than non-ICU patients.

Our findings support the fact that the prognosis is more related to the severity of organ failure at the time of admission rather than the underlying individual DLBCL prognosis. Early ICU transfer with one organ failure was associated with better outcomes than at least two organ failures. Regarding ICU severity scores, SAPSI at admission was confirmed as a major prognostic factor for ICU mortality and 2-year OS.

Before 2000, ICU stay for patients diagnosed with advanced-stage hematological malignancies resulted in a very high mortality rate up to 90%, limiting the number of admission.<sup>16</sup> Since, several large studies have already shown an important decrease in the mortality rate in these critically ill patients.<sup>17-19</sup> Here, we reported a ICU mortality rate of 33.3%, similar to previous data. We highlighted several risk factors associated with ICU mortality, such as use of vasopressive drugs and increased SOFA score at day 3. In agreement with other studies, these results suggest that severity and organ failure scores over the first three ICU days perform to



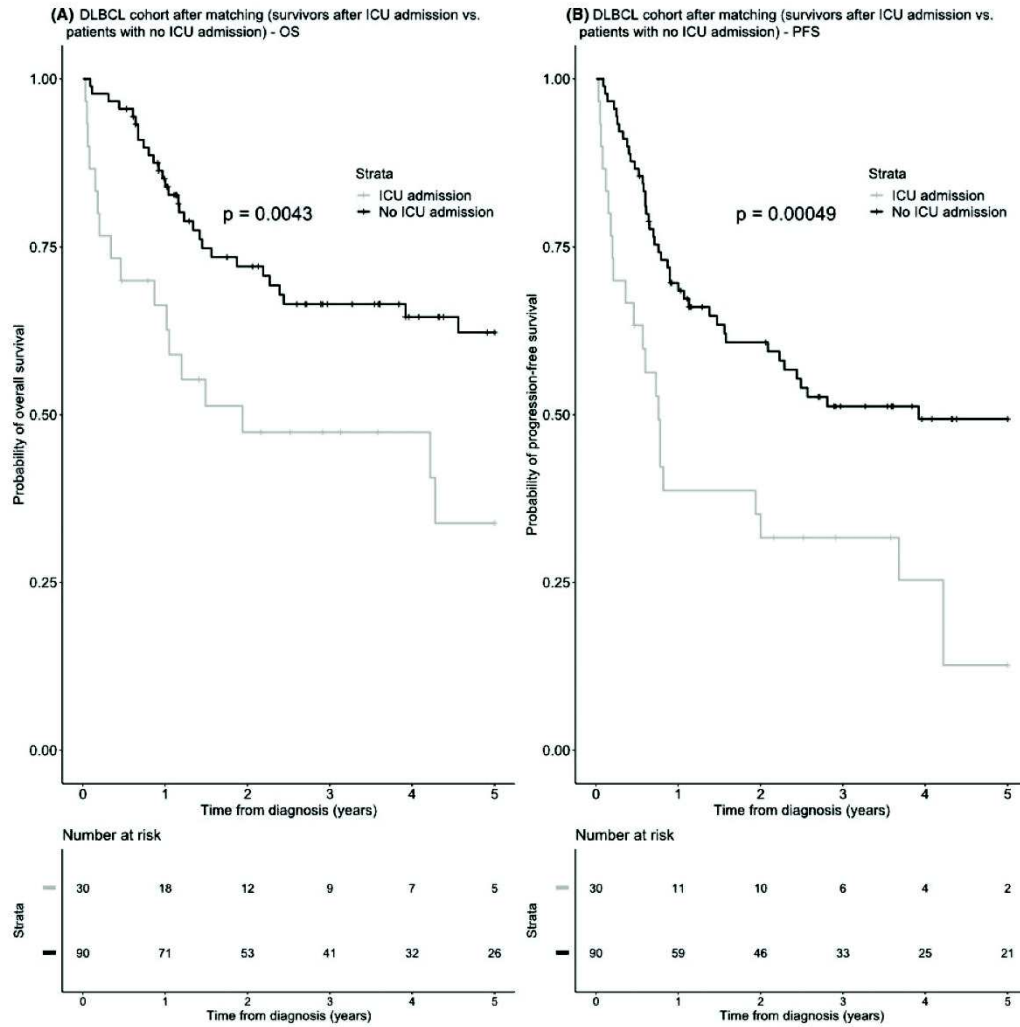
**FIGURE 2** Overall (A) and progression-free (B) survival according to intensive care unit (ICU) admission in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) undergoing first-line therapy

predict in ICU survival.<sup>20,21</sup> Other modified or restricted severity scores for patients diagnosed with cancer have been tested and have shown prognostic value.<sup>10,22,23</sup> Interestingly, being admitted with febrile neutropenia had no impact on 90-day mortality in our study. Neutropenia is a frequent complication affecting patients with DLBCL, resulting either from bone marrow disease invasion or treatment. These results are consistent with other published data.<sup>24,25</sup> Beers et al<sup>26</sup> also found that neutropenia on its own was not a risk factor for adverse outcomes during the ICU stay. In combination with a positive blood culture, neutropenia was an independent risk

factor for 28-day mortality. The early identification of microorganisms remains a challenge in the context of neutropenia, especially since isolated fever is a frequent symptom in the ICU.

Most of the available studies analyzed cohorts mixing all types of hematological malignancies. Wohlfarth et al<sup>27</sup> reported the incidence of ICU admission, outcomes and postintensive care survival in patients with DLBCL. To our knowledge, this was the first published study on critically ill DLBCL patients. Of 331 patients diagnosed with DLBCL, 37 were admitted to the ICU, including 18 prior to or during the first cycle of chemotherapy. The two main reasons for transfer,





**FIGURE 3** Overall (A) and progression-free (B) survival according to intensive care unit (ICU) admission in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) undergoing first-line therapy; only ICU survivors were selected for analysis

hemodynamic and acute respiratory failure, were similar to our data. A high IPI score and bulky disease at diagnosis were associated with a higher rate of ICU admission. Elevated SAPSII scores at admission and the use of vasopressor drugs were also identified as risk factors for ICU mortality. Patients with newly diagnosed DLBCL requiring ICU admission had a shorter overall survival than non-ICU patients: 40.7% vs 72.7%;  $P < 0.001$ . The authors concluded no significant differences in continuous complete remission rates and disease-free survival rates at 2 years. Our divergent conclusion regarding survival rates at 2 years may be explained by the matching of our ICU and non-ICU cohorts.

We can question the impact of an ICU transfer on progression-free survival of patients who survived the stay. It is important to note that these patients have a poorer prognosis and are still at high risk of mortality within 2 years compared to non-ICU patients. We showed that most of the patients were transferred either at a time close to the time of diagnosis with no treatment started yet or during the first cycle of chemotherapy. ICU admission has potentially a strong impact on the adherence to the intended treatment schedule. These results should be interpreted with caution given the small sample size and the possible lack of power of the analysis.


**TABLE 3** Factors associated with ICU mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (univariate analysis)

Variable	ICU survivors (N = 30) N (%) Median [IQR] Mean ± SD	Deceased in ICU (N = 15) N (%) Median [IQR] Mean ± SD	P-value	P-value (after Hochberg correction)
Age at ICU admission (y)	61.5 ± 13.2	67.3 ± 7.0	.1	.8
Delay in ICU admission (d)				
From diagnosis	158.6 ± 390.5 34 [24.5-67.5]	26.6 ± 25.6 18.5 [6.8-40]	.3	.8
From hospital admission	6.6 ± 8.5 3 [1-8]	9.6 ± 8.4 7 [2-18]	.3	.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
At day 1	22.7 [21;28.8] 24.7 ± 5.6	23 [21;32.5] 27.3 ± 9.8	.29	.8
Delta	1.5 ± 1.7	3.7 ± 5.1		
Min	24.4 ± 7.3	31.5 ± 1.4		
Max	25.7 ± 7.3	35.2 ± 3.8		
At discharge	24.4 ± 7.3	35.2 ± 3.8		
Albumin (g/L)			.7	.8
At day 1	28 [24-32] 28.7 ± 5.8	27 [24-32] 27.9 ± 6.5		
Delta	4.7 ± 4.7	9.6 ± 6.9		
Min	23.6 ± 6.8	16.2 ± 5.1		
Max	30.3 ± 6.5	27.3 ± 5.6		
At discharge	27.9 ± 6.3	18 ± 7.5		
SAPSII	48 [40-55] 47 ± 14	75 [57-100] 79 ± 26	<.0001	.0015
SOFA				
At day 1	7 [3-11] 8 ± 5	10 [5-14] 10 ± 5	.19	.8
At day 3	5 [2-8] 6 ± 5	11 [11-15] 12 ± 6	.01	.13
Delta ± SD	5 ± 4	4 ± 3		
Min	3 ± 4	9 ± 5		
Max	8 ± 5	13 ± 5		
At discharge	3 ± 4	5 ± 6		
Arterial lactate (mmol/L)				
At day 1	1.90 [1.20-3.90] 3.10 ± 3.00	3.50 [1.70-8.70] 6.10 ± 5.80	.03	.36
At day 3	2.3 [1.5-4.0] 3.5 ± 3.4	3.8 [2.7-4.3] 5.8 ± 5.3	.2	.8
Delta	2.41 ± 3.05	4.82 ± 5.24		
Min	1.51 ± 1.08	4.93 ± 6.21		
Max	4.63 ± 4.39	10.7 ± 8.04		
At discharge	3.13 ± 4.51	8.47 ± 9.23		

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Variable	ICU survivors (N = 30) N (%) Median [IQR] Mean ± SD	Deceased in ICU (N = 15) N (%) Median [IQR] Mean ± SD	P-value	P-value (after Hochberg correction)
Creatinine (μmol/L)				
At day 1	141 [69;196] 157 ± 157	95 [73;158] 119 ± 63	.37	.8
Delta	75 ± 141	51 ± 47		
Min	89 ± 51	99 ± 62		
Max	199 ± 189	217 ± 103		
At discharge	118 ± 95	149 ± 65		
Mechanical ventilation	8 [7-10]	4 [2.5-17]	.05	.55
Length of MV (d)	9 (30) 9.7 ± 6.1	9 (60) 8.8 ± 8.7	.8	.8
Renal replacement therapy	4 (13.3)	4 (26.7)	.4	.8
Vasopressive drugs	11 (36.7)	12 (80.0)	.006	.084

Note: Delta was calculate as the absolute value for the difference between the value at ICU admission and ICU discharge (or the last measure in ICU before death).

Abbreviations: ICU, intensive care unit; Max, maximum value recorded during ICU stay; Min, minimum value recorded during ICU stay; MV, mechanical ventilation; SAPSII, simplified acute physiology score II; SOFA, sequential organ failure assessment.

TABLE 4 Factors associated with the 2-year mortality rate (from intensive care unit (ICU) admission) of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) admitted to the ICU (multivariate analysis) (N = 45)

Variable	HR (95% CI)	P-value	P-value (after Hochberg correction)
IPI score			
1-2	1		
3-5	1.24 (0.44-3.51)	0.69	.69
Number of organ failures when admitted to ICU			
One organ failure	1	0.12	.42
At least two organ failures	1.89 (0.85-4.17)		
SAPSII at day 1	1.03 (1.01-1.05)	<b>0.0009</b>	<b>.005</b>
Arterial lactate at day 1	1.06 (0.97-1.17)	0.21	.42
Vasopressive drugs	1.81 (0.71-4.58)	0.21	.42

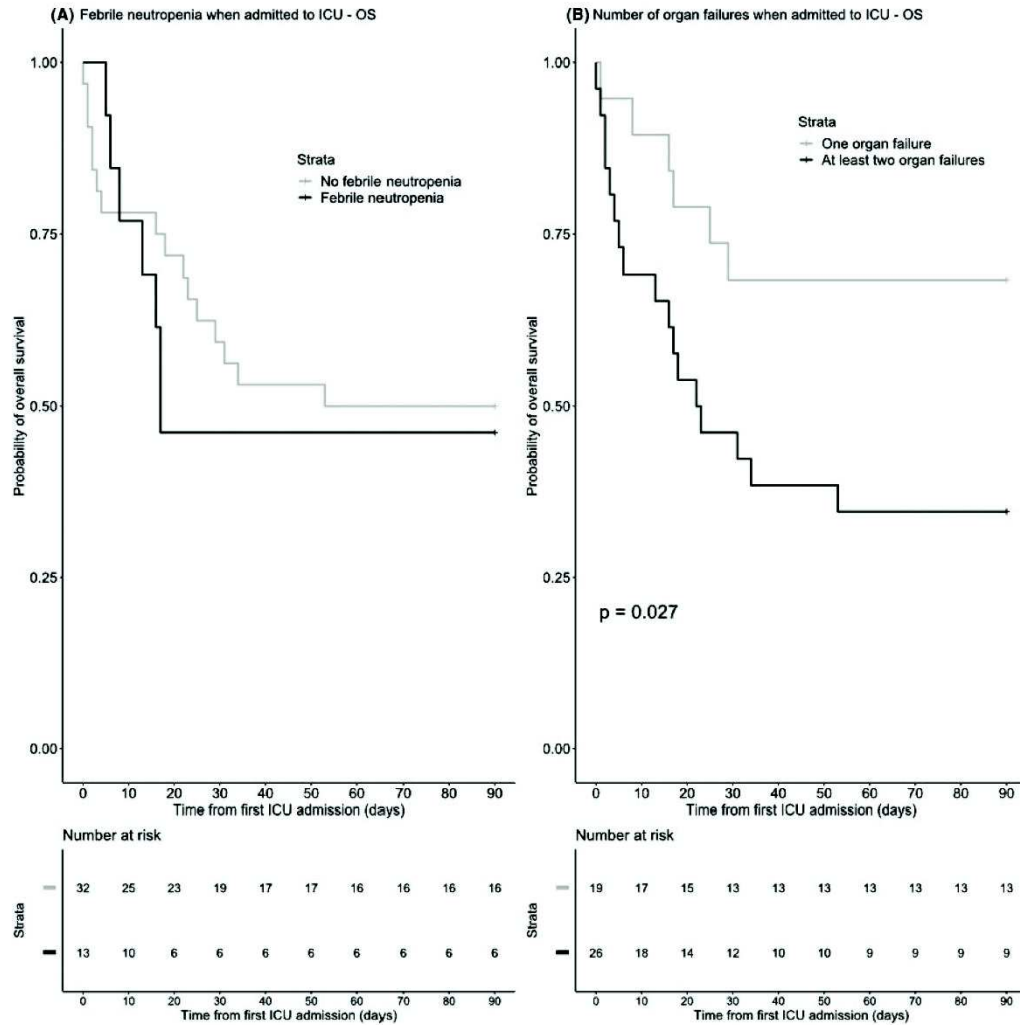
Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SAPSII, simplified acute physiology score II.

The 2-year OS unfavorable prognosis of the DLBCL ICU survivors seems to indicate that these patients remain frail after their stay in ICU and are probably affected by malnutrition, modification of body composition and deterioration of their general condition which affects their overall prognosis. In addition, maintaining the optimal relative dose intensity of CHOP-based regimens has been shown to improve overall survival in patients with aggressive NHL.<sup>28,29</sup> This suggests that these patients should be monitored closely and that attempts should be made to correct potential aggravating factors.

In line with other data, we did not show any influence of albumin rate at the time of admission on ICU mortality in this study.<sup>30</sup> This could be explained by the fact that albumin is not a reliable marker to body composition in this critically ill population.

Recent studies have reported that changes in body composition rather than body weight are important for predicting all-cause mortality in patients with cancer. Skeletal muscle depletion or sarcopenia during chemotherapy was especially associated with poor prognosis.<sup>31,32</sup> Indeed, Toledo et al<sup>33</sup> reported that sarcopenia evaluated by readily available CT imaging was a risk factor for lower 30-day survival, higher in-hospital mortality and a higher prevalence of non-infectious complications in critically ill patients. It would have been interesting to assess sarcopenia using CT-scan measurements, especially in the elderly DLBCL population, to consider this factor in post-ICU prognosis.

Our study has several limitations. First, the retrospective design may have generated some selection and misclassification biases.



**FIGURE 4** Overall survival at day 90 after intensive care unit (ICU) admission according to the presence of febrile neutropenia (A) and number of organ failures (B)

This is a single-center study, which limits the general relevance of our findings. Our population sample was relatively small but was matched to a comparable cohort of control patients who were diagnosed with advanced-stage DLBCL and high IPI scores. We decided to match our population on age, IPI score and treatment received based on pre-existing data and because missing data did not permit us to expand to other factors. In addition, missing autopsies to verify the clinical cause of death is another limitation of our study. Finally, over a decade, the improvement of intensive care practices and hematological support treatments may have modified the prognosis of

patients admitted more recently. The limited number of ICU patients in our cohort did not allow us to carry out a statistical analysis including the treatment period of the patients.

## 5 | CONCLUSION

ICU prognosis seems mainly related to severity and organ failure scores at admission rather than to lymphoma-related prognostic factors (IPIs). Admission to the ICU is a major event that impacts the

outcomes of patients with DLBCL. Further studies should be considered to understand prognostic factors related to long-term ICU stay consequences, including assessment of body composition alteration.

#### ETHICS APPROVAL

This retrospective study was approved by the Centre Henri Becquerel internal review board (N° 1906B).

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all the patients, families, and caregivers who participated in the study

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

AZ performed data collection and wrote the manuscript. VC coordinated the work and edited the manuscript. All authors were involved in the care of the patients. All authors read and approved the manuscript.

#### CONSENT TO PARTICIPATE

Patients' non-opposition statement was obtained for all live participants.

#### CONSENT FOR PUBLICATION

We give the Publisher the permission of the Authors to publish the work.

#### CODE AVAILABILITY

Software application or custom code: not applicable.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data are available for review.

#### ORCID

Vincent Camus  <https://orcid.org/0000-0002-1559-007X>

#### REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(6):443-459. <https://doi.org/10.3322/caac.21357>
2. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, 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;7:379-391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70664-7)
3. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131>
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v116-v125. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>
5. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-3127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>
6. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
7. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:1066-1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.5866>
8. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNHO3-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-1867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
9. Grgić Medić M, Gornik I, Gašparović V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – outcomes and prognostic factors. *Hematology*. 2015;20:247-253. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000206>
10. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, Winkens B, Schouten HC, van Mook WNKA. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol*. 2017;99:315-322. <https://doi.org/10.1111/ejh.12919>
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
12. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA, J Am Med Assoc*. 1993;270(24):2957.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
14. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*. 1995;72:511-518. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.364>
15. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75:800-802. <https://doi.org/10.1093/biomet/75.4.800>
16. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999;27:633-638.
17. Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: Prospective multicenter data from France and Belgium – A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2810-2818. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>
18. Hill QA, Kelly RJ, Patalappa C, et al. Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study. *Leukemia Lymphoma*. 2012;53:282-288. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.614705>



19. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0587-7>
20. Lamia B, Hellot M-F, Girault C, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med*. 2006;32:1560-1568. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0286-3>
21. Probst L, Schalk E, Liebregts T, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care*. 2019;7(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0396-y>
22. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Support Care Cancer*. 2004;12:234. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0580-3>
23. Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, Pitrak DL, Hall JB, Kress JP. Sequential organ failure assessment score modified for recent infection in patients with hematologic malignant tumors and severe sepsis. *Am J Crit Care*. 2016;25:409-417. <https://doi.org/10.4037/ajcc2016281>
24. Vandjick DM, Depuydt PO, Offner FC, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med*. 2010;36:1744-1750. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1903-8>
25. Geerse DA, Span LFR, Pinto-Sietsma S, van Mook WNKA. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med*. 2011;22:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.003>
26. van Beers EJ, Müller MCA, Vlaar APJ, Spanjaard L, van den Bergh WM. Haematological malignancy in the intensive care unit: microbiology results and mortality. *Eur J Haematol*. 2016;97:271-277. <https://doi.org/10.1111/ejh.12721>
27. Wohlfarth P, Carlström A, Staudinger T, et al. Incidence of intensive care unit admission, outcome and post intensive care survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Lymphoma*. 2016;57:1831-1838. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1106537>
28. Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1). <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-116>
29. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87:277-283. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0399-y>
30. Cornish M, Butler MB, Green RS. Predictors of poor outcomes in critically ill adults with hematologic malignancy. *Can Respir J*. 2016;2016:1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/9431385>
31. Camus V, Lanic H, Kraut J, et al. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol*. 2014;93:9-18. <https://doi.org/10.1111/ejh.12285>
32. Mourtzakis M, Prado CMM, Liefers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:997-1006. <https://doi.org/10.1139/H08-075>
33. Toledo DO, Carvalho AM, Oliveira AMRR, et al. The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients. *Clin Nutrition ESPEN*. 2018;25:114-120. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.03.122>

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Zduniak A, Mihailescu S-D, Lequesne J, et al. Outcomes after intensive care unit admission in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients: A real-life study. *Eur J Haematol*. 2021;00:1-12. <https://doi.org/10.1111/ejh.13606>

## Serment d'Hippocrate

**A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

---

## Impact pronostique du premier séjour en réanimation dans une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués atteints de lymphome B diffus à grandes cellules (Etude LYRA)

**Introduction :** Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le sous-type de lymphome le plus fréquent. Environ 5% des nouveaux cas de LBDGC requièrent habituellement un transfert en réanimation avant le deuxième cycle de chimiothérapie. Il n'existe que peu de données publiées concernant la survie à long terme et les facteurs impactant le pronostic des patients atteints de LBDGC suite à une admission en réanimation lors de la première ligne de traitement.

**Patients et méthodes :** Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective bicentrique incluant les patients adultes admis en réanimation au CHU de Rouen atteints d'un LBDGC nouvellement diagnostiqué ou en première ligne de traitement par immunochimiothérapie de type R-CHOP/R-CHOP like suivis au Centre Henri Becquerel entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2020. L'objectif principal était de comparer la survie globale à 2 ans à partir du diagnostic des patients ayant séjourné en réanimation par rapport à une cohorte de patients témoins n'ayant jamais requis de transfert en réanimation à l'aide d'un appariement 1:2 sur l'âge au diagnostic, le traitement reçu et le score IPI. Les principaux objectifs secondaires étaient de déterminer la survie sans progression à 2 ans ainsi que les facteurs pronostiques de mortalité en réanimation. Une valeur de *p* inférieure à 5% (risque *alpha*) était considérée comme statistiquement significative.

**Résultats :** Au total, 961 LBDGC ont été diagnostiqués entre 2008 et 2020 dans notre centre et 53 (5,5%) patients ont été admis en réanimation de manière proche du diagnostic ou lors de leur première ligne de traitement. L'âge médian des cas à l'admission en réanimation était de 65 ans [56 ; 73], les patients étaient majoritairement atteints d'un LBDGC de stade III – IV (98,1%), avec des symptômes B (60,4%) et un score IPI élevé 3-5 (86,8%). Le premier motif d'admission était la détresse respiratoire aiguë (45%). Au total, 39 patients (73,6%) ont été admis avant le 2<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie. Le délai médian entre le diagnostic et l'admission en réanimation était de 28 jours [14 – 55]. Dix-sept patients (32,1%) sont décédés durant leur séjour en réanimation. Le taux de survie globale à 2 ans était inférieur chez les patients ayant été admis en réanimation : 29,4% (IC 95% : 18,9 – 45,6%) vs 65,4% (IC 95% : 56,5 – 75,8% ; *p* < 0,0001). Le taux de survie sans progression à 2 ans était également inférieur chez les patients ayant séjourné en réanimation : 21% (IC 95% : 11,8 – 37,3) vs 49,4% (IC 95% : 40,4 – 60,5% ; *p* < 0,0001) chez les patients témoins. Ces données se confirmaient chez les patients ayant survécu au séjour. En analyse univariée, les variables associées au décès en réanimation étaient : le recours à la ventilation mécanique (*p*=0,01), la nécessité d'utiliser les amines vasopressives (*p*=0,008). Les patients décédés en réanimation avaient également un score IGSII plus élevé à l'admission (médiane 75 vs 45 ; *p* < 0,001), un score SOFA plus élevé à J3 (médiane 11 vs 3 ; *p*=0,002) et un taux de lactates artériels plus élevé à J1 (médiane 3,50 vs 1,80 mmol/l ; *p*=0,005). Après ajustement, les facteurs impactant défavorablement la survie en réanimation étaient la nécessité d'un recours aux amines vasopressives (*p*=0,01), le score IGSII plus élevé à l'admission (*p*=0,002) et le score SOFA plus élevé à J3 (*p*=0,03).

**Conclusion :** Environ 6% des LBDGC en première ligne de traitement standard par R-CHOP nécessitent un transfert en réanimation et le taux de mortalité en réanimation est de 32%. L'admission en réanimation est un événement impactant fortement la survie globale et la survie sans progression des patients atteints de LBDGC. Le pronostic vital en réanimation est davantage lié au degré de gravité du patient à l'admission en réanimation qu'aux facteurs pronostiques propres au lymphome (IPI).

---

**MOT-CLÉS :** lymphome B diffus à grandes cellules, immunochimiothérapie, réanimation, défaillance viscérale

**ARTICLE ORIGINAL :** Zduniak A. et al. Outcomes after intensive care unit admission in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients: A real-life study. *Eur J Haematol.* 2021 Jun;106(6):788-799.

**DATE DE SOUTENANCE :** 25 octobre 2021