



**HAL**  
open science

# Rôle pronostique de l'intervalle entre le diagnostic et le traitement (DTI) sur la survie sans progression des lymphomes B à grandes cellules traités par R-CHOP en ambulatoire

Simon Laurent

## ► To cite this version:

Simon Laurent. Rôle pronostique de l'intervalle entre le diagnostic et le traitement (DTI) sur la survie sans progression des lymphomes B à grandes cellules traités par R-CHOP en ambulatoire. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04439342

**HAL Id: dumas-04439342**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04439342>**

Submitted on 5 Feb 2024

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2022/2023

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 19/09/2023

par

M SIMON CHRISTIAN PHILIPPE LAURENT

Né le 17/11/1995 à FLERS (*Orne*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Rôle pronostique de l'intervalle entre le diagnostic et le traitement (DTI) sur la survie sans progression des lymphomes B à grandes cellules traités par R-CHOP en ambulatoire**

**Président :** Monsieur le Professeur Gandhi DAMAJ

**Membres :** Monsieur le Docteur Baptiste DELAPIERRE

Madame la Docteure Marie-Laure QUINTYN

**Directeur de thèse :** Pr Gandhi DAMAJ

**Année Universitaire 2022/2023****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)  
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)  
Professeur Lydia GUITTET (recherche)  
Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Gandhi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>Mme FAVRAIS Géraldine</b>	Pédiatrie
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>Mme LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme LEVALLET Guénaelle</b>	Histologie, embryologie et cytogénétique
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie

<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses et tropicales
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme BELLOT Anne</b>	Pédiatrie
<b>Mme CHATELET Valérie</b>	Néphrologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LABOMBARDA Fabien</b>	Cardiologie
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. COUETTE Pierre André</b>	Médecine Générale
<b>M. PIEDNOIR Emmanuel</b>	Maladies infectieuses et tropicales
<b>M. QUEFFEULOU Guillaume</b>	Néphrologie
<b>Mme VILLOT Anne</b>	Gynécologie-Obstétrique

### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

<b>Mme CHAPRON Françoise</b>	Histologie, embryologie
<b>M. DEFER Gilles</b>	Neurologie
<b>M. DERLON Jean-Michel</b>	Neurochirurgie
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2022/2023****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)  
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)  
Professeur Lydia GUITTET (recherche)  
Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
M.BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
Mme BOULANGER Marion	Neurologie
M.BROSSIER David	Pédiatrie
M.COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M.ÉTARD Olivier	Physiologie
M.GRUCHY Nicolas	Génétique
M.HODZIC Amir	Physiologie
M.ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M. LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
M.MENAHM Benjamin	Chirurgie digestive
M.MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.MITRE Hervé	Biologie cellulaire
M.MOLIN Arnaud	Génétique
M.SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

**M.TOUTIRAIS Olivier**

Immunologie

**M.VEYSSIERE Alexis**

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**M.VILLAIN Cédric**

Médecine interne

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

**Mme ARMAND Audrey**

Médecine générale

**M.BANSARD Mathieu**

Médecine générale

**Mme NOEL DE JAEGER Sophie**

Médecine générale

**M. PITHON Anni**

Médecine générale

**M.POULLAIN PIERRE**

Médecine générale

### **MAITRE DE CONFERENCES ÉMÉRITE**

**Mme BENHĀÏM Annie**

Biologie cellulaire

## Remerciements

Au président du jury et à mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Gandhi Damaj, merci pour votre encadrement et votre aide dans la réalisation de ce travail ainsi que dans ma formation d'hématologue de manière générale.

A Monsieur le Docteur Baptiste Delapierre, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton aide et ta bonne humeur au quotidien.

A Madame la Docteure Marie-Laure Quintyn, merci d'avoir rapidement accepté de participer à ce jury et pour le temps consacré à la lecture de ce travail.

A toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à ce travail : patients, assistants de recherche clinique ainsi que les nombreux anonymes amateurs de statistiques m'ayant accompagné dans ce travail. Sans vous, cette thèse n'existerait pas.

Je tiens également à remercier tous les médecins de l'institut d'hématologie de Basse-Normandie de m'avoir apporté leur savoir et leur professionnalisme au cours de ces quatre dernières années.

Un grand merci à l'ensemble des infirmiers, aides-soignants, secrétaires et assistants de recherche clinique de l'IHBN. Votre professionnalisme et votre jovialité sont admirables. Travailler avec vous est un plaisir. Une pensée toute particulière pour Laurence et son travail face à la tâche sisyphéenne qu'étaient mes consultations.

Mes remerciements vont également à Mathieu et Charles. Votre encadrement et votre aide au début de mon internat ont été une aide précieuse et non négligeable.

A l'ensemble des médecins que j'ai croisé pendant ces 10 ans d'études, merci de m'avoir transmis vos enseignements avec passion et bienveillance. De la réanimation aux maladies infectieuses, de l'oncologie à la cytologie, j'ai appris énormément en votre compagnie.

Un grand merci à l'équipe d'hématologie du Pr Hermine à Necker, pour m'avoir accueilli pendant ces 6 mois d'inter-CHU riches en enseignements et apprentissages. Cette expérience parisienne est inoubliable.

Je tiens à remercier chaleureusement mes co-internes hématologues, les globules, pour leur bonne humeur et leur solidarité. Hippolyte, Thomas, Paul, Quentin, Coline, Nathan et Caroline, j'apprécie de travailler avec vous et j'espère que cela continuera.

A tous les internes que j'ai croisé pendant ces 4 années : Sarah, Laura, Thomas, Philippe, Léa, Quentin, Nicolas G., Claire, Emeline, Gwen, Louise, Jean, Louis B., Marin, Julia, Antoine H., Nicolas A., Zein, Alizée, Charlène, Margaux, Antoine B., Louis C., Célia, Pauline, Tiffany, Florian, Romain, Vincent, Jules, Anna, François, Mattéo et Antoine P, vous avez tous participé à votre manière, à faire de l'internat une période riche en rencontres, en amitiés et en franche camaraderie.

Je remercie chaleureusement mes amis de Faculté, Lucille, Séléna, Valentine, Axel, Côme, David et Félix pour ces 10 ans d'amitiés, de bons moments et de rires. Cette dernière décennie a fait de nous un groupe soudé et j'espère que cela durera encore longtemps.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et tout particulièrement mes parents. Je ne serai pas arrivé ici sans votre amour, votre éducation, votre soutien quotidien et bien d'autres choses.

A ma sœur Camille, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse.

A mon frère Adrien, merci pour tes conseils avisés et ta relecture attentive de ce travail et des précédents. Même à l'autre bout du monde chez les pingouins, tu es toujours disponible pour ton petit frère et je t'en suis reconnaissant.

## Liste des Abréviations

ABC : *Activated B-like*

ASCT : *Autologous stem cell transplant* - Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

AxiCel : Axicabtagene Ciloleucel

CAR-T cells : *Chimeric antigen receptor T cells* - Cellules T à récepteurs chimériques antigéniques

CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNS-IPI : *Central nervous system International prognostic index* – Score pronostique international du système nerveux central

CVP : Cyclophosphamide, vincristine, prednisone

DA-EPOCH-R : *Dose-adjusted* étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, Rituximab

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DTI : *Diagnosis to treatment interval* - Intervalle entre le diagnostic et le traitement

GC : *Germinal center* - centro-germinatif

GCB : *Germinal-center B-like*

HTA : Hypertension artérielle

IPI : *International prognostic index* – Score pronostique international

IPla<sub>a</sub> : *age adjusted International prognostic index* – Score pronostique international ajusté à l'âge

IPTW : *Inverse probability of treatment weighting* – Pondération en probabilité inverse de traitement

LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

LBGC : Lymphome B à grandes cellules

LBHG : Lymphome B de haut grade

LBHG DH/TH : Lymphome B de haut grade Double-hit/Triple-hit

LBPM : Lymphome B primitif du médiastin

LB<sub>RTH</sub> : Lymphome B riche en T et histiocytes

LDH : Lactate déshydrogénase

LF3B : Lymphome folliculaire de grade 3B

LZG : Lymphome de la zone grise

MS : maladie stable

NCCN-IPI : *National comprehensive cancer network International prognostic index* – Score pronostique international du réseau national de cancérologie

NNM : *Nearest neighbor matching* – appariement par proximité

OMS : Organisation mondiale de la santé

PS : *Performans status*

PV-R-CHP : Polatuzumab vedotin, Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone

R2-CHOP : R-CHOP, Lenalidomide

R-ACVBP : Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

RB-CHOP : R-CHOP, Bortezomib

RC : Réponse complète

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

R-CHOEP : R-CHOP, étoposide

R-CHOP : Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone  
RG : Réponse globale  
R-IPI : *Revised International prognostic index* – Score pronostique international révisé  
R-MegaCHOEP : R-CHOEP à fortes doses  
R-MegaCHOP : R-CHOP à fortes doses  
SG : Survie globale  
SMD *Standardized mean differences* – Différence de moyennes standardisées  
SSE : Survie sans évènement  
SSP : Survie sans progression  
TEP : tomographie par émission de positrons  
TTD : *Time to diagnosis* – Intervalle entre l'apparition des symptômes et le diagnostic  
UPC : Unité de préparation des chimiothérapies

## Liste des Figures

Figure 1 : Flow-Chart.....	14
Figure 2 : Courbes de SSP selon DTI .....	19
Figure 3 : Courbes de SG selon DTI .....	21
Figure 4 : Courbes de SSP selon DTI dans le sous-groupe préphase .....	26
Figure 5 : Courbes de SG selon DTI dans le sous-groupe préphase .....	26
Figure 6 : Courbes de SSP selon DTI dans la population matchée en NNM.....	28
Figure 7 : Courbes de SG selon DTI dans la population matchée en NNM.....	28
Figure 8 : Courbes de SSP selon le bras Historique ou Parcours lymphome.....	31
Figure 9 : Courbes de SG selon le bras Historique ou Parcours lymphome.....	32
Figure S1 : Courbes de SSP (à gauche) et de SG (à droite) selon DTI dans les sous-groupes d'intérêt .....	47
Figure S2 : Variation des SMD avant et après matching en <i>nearest neighbor matching</i> (NNM) .....	47
Figure S3 : Variation des SMD avant et après matching en <i>inverse probability of treatment weighting</i> (IPTW) .....	47
Figure S4 : Courbes de SSP selon DTI après matching en IPTW .....	49
Figure S5 : Courbes de SG selon DTI après matching en IPTW .....	50
Figure S6 : Courbes de SSP et SG selon le bras Historique ou Parcours Lymphome dans la population matchée en NNM .....	50
Figure S7 : Représentation graphique des différents délais notés dans le tableau 5 .....	51

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales selon DTI en population totale de l'étude (à gauche) et après matching en NNM (à droite).....	18
Tableau 2 : Analyses univariées et multivariées en SSP et en SG.....	21
Tableau 3 : Caractéristiques initiales selon DTI dans le sous-groupe préphase et comparaison préphase vs pas de préphase .....	25
Tableau 4 : Caractéristiques initiales selon le bras Historique ou Parcours Lymphome.....	31
Tableau 5 : Délais de prise en charge selon le bras Historique Parcours Lymphome.....	32
Tableau S1 : Diagnostic anatomopathologique des hémopathies lymphoïdes prise en charge dans le parcours lymphome sur la période étudiée .....	45
Tableau S2 : Histologie des syndromes lymphoprolifératifs/lymphomes indolents précédant le diagnostic de LBGC.....	45
Tableau S3 : Caractéristiques initiales selon DTI de la pseudo-population après matching en IPTW .....	49
Tableau S4 : Type de préphase utilisée.....	51

## Table des matières

Introduction .....	1
Matériel et méthodes.....	12
Résultats .....	14
Discussion.....	33
Bibliographie .....	38
Annexes .....	47

## Introduction

Les lymphomes non-Hodgkiniens représentent un groupe hétérogène de néoplasies et le 6<sup>e</sup> type de cancer le plus fréquent en Occident.(1) Après une augmentation de l'incidence dans la seconde partie du XX<sup>e</sup> siècle, le taux d'incidence semble se stabiliser autour de 23.7/100 000 habitants. En Europe, les lymphomes B sont les plus fréquents. En tête, les lymphomes B à grandes cellules (LBGC) représentent environ 30% des lymphomes non-Hodgkiniens soit 5000 cas par an en France (5 071 en 2018,(2)). Les LBGC forment un ensemble d'entités hétérogènes au caractéristiques cytologiques, anatomopathologiques, moléculaires et cliniques variables.

Cliniquement, les LBGC se présentent sous la forme d'un syndrome tumoral étendu (stade 3 ou 4 de la classification d'Ann Arbor) dans 60% des cas.(3) Une atteinte extra-ganglionnaire (définie comme au moins deux régions non contiguës atteintes par le lymphome) est présente dans 30% des cas et l'état général est altéré chez 25 à 35% des patients.(3,4)

Cette hétérogénéité clinique se traduit par une différence de pronostic, qui peut être approchée à l'aide de scores. Le premier score clinico-biologique, d'utilisation facile en pratique courante est le score IPI (*International Prognosis Index*), reposant sur 5 critères : l'âge, le stade disséminé, le taux de LDH (lactate deshydrogenase), l'atteinte extra-nodale et le *Performans status* (PS) selon l'échelle OMS.(5) Ce score établit avant l'utilisation du Rituximab, permet une séparation en 4 groupes de risque faible à élevé, associés à une survie globale (SG) à 5 ans allant de 26% à 73%. Avec l'avènement du Rituximab, plusieurs autres scores pronostiques ont été développés comme le NCCN-IPI et le R-IPI.(3,6)

Bien que ces scores pronostics simples permettent d'apprécier l'hétérogénéité clinique des LBGC, ils restent limités quant à leur impact thérapeutique. Seul le caractère localisé ou étendu modifie la prise en charge actuellement, en modifiant le nombre de cycles d'immunochimiothérapie.

L'hétérogénéité clinique reflète une hétérogénéité biologique. Dans les classifications actuelles, on compte 18 types de LBGC.(7,8) La forme plus répandue, le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) sans autre spécificité, est défini par défaut après exclusion d'entités anatomocliniques bien spécifiques.

Parmi ces entités anatomocliniques bien identifiées, on peut citer les lymphomes B primitifs du médiastin (LBPM), se présentant principalement sous la forme d'une masse médiastinale bulky chez des femmes jeunes, et associées à des amplifications géniques et réarrangements en 9p24.1, responsable d'une surexpression de PDL1 et PDL2.(7,9) En l'absence d'essais

thérapeutiques randomisés dédiés aux LBPM, le traitement de ces lymphomes repose sur des études rétrospectives ou des analyses de sous-groupes aux seins d'essais portant sur les LBGC. Classiquement, le traitement repose sur une immunochimiothérapie comparable à celles des LBGC bien qu'il existe des arguments en faveur d'un traitement plus intensif.(10,11) Ce traitement est parfois associé à de la radiothérapie de consolidation.(12)

Une autre entité à part entière sont les lymphomes B riches en T et en histiocytes (LBRTH). Sur le plan histologique, il s'agit d'un infiltrat lympho-histiocytaire diffus ou nodulaire dans lequel de rares grandes cellules B atypiques isolées ou en cluster représentent moins de 10% de l'infiltrat tumoral.(13) Sur le plan physiopathologique, ces LBRTH se rapprochent des lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire. La présentation clinique se fait souvent sous la forme d'un syndrome tumoral ganglionnaire diffus avec un envahissement splénique et des atteintes extra-nodales, associée à des signes B. Une analyse rétrospective suggère que les LBRTH doivent être traités comme des LBGC.(14)

Les lymphomes B de haut grade Myc/Bcl-2 (LBHG Myc/Bcl-2, anciennement « double-hit » ou « triple-hit, » DH/TH) représentent une entité rare, caractérisée par un syndrome tumoral disséminé, avec des atteintes extra-nodales notamment neurologiques et une altération de l'état général.(15) Sur le plan morphologique, l'aspect peut correspondre à un LBDGC, à un lymphome de Burkitt ou à un infiltrat de cellules blastoïdes. Les LBHG sont définis par un réarrangement impliquant Myc, associé à un réarrangement de Bcl-2. Une entité voisine, les LBHG sans autre spécificité, a une présentation clinique et une signature génétique comparables, sans réarrangement de Myc et Bcl-2.(16) Les LBHG ont un moins bon pronostic que les LBDGC. Ils semblent bénéficier d'un traitement par immunochimiothérapie intensive, souvent non applicable du fait de l'état général souvent altéré.(15,17–20)

Enfin on peut citer les lymphomes de la zone grise (LZG), présentant sur le plan clinique, histologique et moléculaire des caractéristiques de LBPM et de lymphome de Hodgkin.(13) Comparativement aux LBPM, le pronostic des LZG est moins bon.(21) Les patients atteints de LZG semblent bénéficier d'un traitement comparable à celui utilisé dans les LBGC.(22)

Ces différentes entités du fait de leurs caractéristiques cliniques, cytologiques, anatomopathologiques et moléculaires, sont bien différenciées des LBGC sans autre spécificité dans les dernières classifications.(7,8)

Cependant, du fait de leur rareté et de l'absence d'essai prospectif randomisé dédié, le traitement de ces LBGC est défini par analogie avec le traitement des LBDGC sans autre spécificité.

Afin de mieux comprendre la physiopathologie des LBGC, de nombreux travaux sur les deux dernières décennies ont visé à disséquer les LBGC en différents sous-types. En 2000, Alizadeh *et al.* ont décrit deux profils d'expression génique (*Activated B-like*, ABC et *Germinal-center B-like*, GCB) correspondant à la cellule d'origine supposée à partir de laquelle se développe le LBGC.(23) Chaque profil était associé à un pronostic différent avec une SG à 5 ans de 16% pour les LBGC ABC contre 76% pour les GCB ( $p < 0.01$ ). Actuellement, seule une approximation de la cellule d'origine, à l'aide de l'algorithme de Hans, reposant sur les données de l'immunohistochimie, est utilisée en pratique courante.(24) Il permet de séparer les LBGC en trois entités : issu du centre germinatif (GC), non-issu du centre germinatif (non-GC), ou inclassable. Chaque entité étant associée à un pronostic différent. Deux classifications plus récentes, issues d'analyses exomiques et transcriptomiques ont été publiées. La première étude a porté sur 304 prélèvements de LBGC au diagnostic.(25) Les auteurs ont identifié cinq clusters à partir d'anomalies de structures, d'anomalies de copies et de mutations ponctuelles. Ces cinq clusters étaient associés à des mécanismes physiopathologiques et à un pronostic distinct. De manière intéressante, la détermination de la cellule d'origine en profil d'expression génique de même que la recherche de réarrangements de Myc et Bcl-2 ne permettaient pas de classer selon un cluster précis, témoignant du manque de sensibilité de ces techniques. L'autre classification, publiée la même année, a identifié 4 groupes à partir du séquençage de 372 gènes sur 574 biopsies.(26) Ces 4 groupes étaient définis par des mutations mutuellement exclusives. Chaque groupe était associé à un pronostic différent. Chacune de ces classifications reposait sur des mécanismes physiopathologiques supposés avec des cibles thérapeutiques potentielles. A l'heure actuelle, il n'existe pas de protocole de traitement personnalisé en fonction du profil mutationnel. De plus, du fait d'un manque d'harmonisation et de la complexité des techniques utilisées, ces classifications sont d'utilisation difficile.

Ainsi, l'algorithme de Hans, tout comme les classifications plus complexes, n'ont pas d'impact sur le traitement de première ligne en pratique courante aujourd'hui.

Depuis 2002, le traitement de première ligne des LBGC repose sur l'association du Rituximab (R), un anticorps anti-CD20 à une polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), répétées 4 à 8 fois, tous les 21 jours.(27–29) De 2002 à 2022, plusieurs essais de phase 3 ont cherché à remplacer le R-CHOP.

Les rares essais positifs, montrent un bénéfice minime à des stratégies plus intensives, au prix d'une toxicité non négligeable. On peut citer notamment l'essai LNH03-2B qui montrait une supériorité en SG à 3 ans (92% vs 84%,  $p = 0.0071$ ) au protocole intensif R-ACVBP (Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone) avec

consolidation séquentielle par rapport au R-CHOP tous les 14 jours (R-CHOP14) dans une population d'adultes jeunes de pronostic intermédiaire faible (IPI ajusté à l'âge, IPI<sub>aa</sub> = 1).(30) La tolérance était médiocre avec 38% des patients présentant une neutropénie fébrile de grade 3 ou supérieur contre 9% dans le groupe R-CHOP. L'essai italien DLCL04 randomisait les patients en 4 groupes selon deux schémas de chimiothérapie (R-CHOP tous les 14 jours ou sa version intensive R-MegaCHOP) pour 4 cycles et selon une consolidation par R-CHOP/R-MegaCHOP ou une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT).(31) A 2 ans, le taux de survie sans échec (SSE) était de 71% dans le bras ASCT vs 62% dans le bras sans ASCT (p=0.012). Il n'y avait cependant aucune différence en survie globale à 5 ans entre les 4 bras. L'essai allemand DSHNHL 2002-1 testait également le bénéfice d'une stratégie intensive, en comparant un traitement par R-CHOP associé à l'étoposide tous les 14 jours (R-CHOEP14) à une stratégie intensive par R-MegaCHOEP à doses croissantes associé à une ASCT de sauvetage lors des cycles 2 à 4.(32) Les premiers résultats ne montraient pas de bénéfice au R-MegaCHOEP. L'actualisation des données à 10 ans confirme l'absence de bénéfice en survie sans progression (SSP) à la stratégie intensive et montre une tendance non significative à une survie globale inférieure dans le bras R-MegaCHOEP.(33) Enfin, l'essai Alliance/CALGB 50303 comparait un traitement par DA-EPOCH-R, comprenant les mêmes molécules que le R-CHOEP, mais administrées en infusion continues sur 4 jours, au R-CHOP.(34) Bien qu'intéressant sur le plan pharmacologique, il n'y avait pas de bénéfice au DA-EPOCH-R par rapport au R-CHOP en termes de SSP (78.9% vs 75.5%, p=0.65) ou de SG (86.5% vs 85.7%, p=0.64) à deux ans. Ces essais mettent en lumière l'absence de bénéfice significatif à une intensification de la chimiothérapie en première ligne dans la prise en charge de la plupart des LBGC, du fait d'un excès de toxicité ou d'une absence de bénéfice significatif.

Une autre stratégie visant à améliorer les résultats en première ligne a été d'améliorer l'efficacité de l'anti-CD20. La substitution du Rituximab par l'Obinutuzumab (O), un anticorps anti-CD20 de deuxième génération, associé au CHOP dans l'essai GOYA n'a pas montré de différence en SSP à 5 ans (63.8% vs 62.6%, p=0.48).(35,36) Une seconde étude de phase 3 ne montrait pas non plus de bénéfice à l'Obinutuzumab par rapport au Rituximab.(37) Plusieurs essais non-randomisés n'ont pas montré de bénéfice à administrer des doses plus importantes de Rituximab, excepté dans un sous-groupe de patients âgés de mauvais pronostic.(38,39) Ces essais ne comportaient qu'un seul bras de traitement qui était comparé à un bras historique. Un essai de phase 3 randomisé ne montrait pas non plus d'avantage à des doses plus importantes de Rituximab.(40) Ce traitement dose-dense en Rituximab n'est pas utilisé en pratique courante du fait de l'absence de bénéfice prouvé à cette stratégie.

Plusieurs thérapies ciblées tel que le Lenalidomide, le Bortezomib ou l'Ibrutinib ont également été étudiées en association au R-CHOP. (41–43)

L'essai PHOENIX comparait l'association R-CHOP-Ibrutinib à un traitement par R-CHOP-placebo chez des patients atteints de LBCL non-GC.(43) Il n'y avait pas de différence en survie sur la population totale de l'étude. En analyse de sous-groupes, l'ajout de l'Ibrutinib au R-CHOP améliorait la SSP, la SSE et la SG à 3 ans dans le sous-groupe des moins de 60 ans, alors qu'il était associé à une moins bonne survie chez les plus de 60 ans.

Plusieurs études de phase 2 ont montré un rôle prometteur du Lenalidomide en association à une immunochimiothérapie chez les patients atteints de LBGC ABC.(44,45) L'essai de phase 3 ROBUST, comparant l'association Lenalidomide R-CHOP (R2-CHOP) au R-CHOP seul dans une population de LBGC ABC ne montrait pas de différence significative en survie.(41) La SSP à 2 ans était de 67% et 64% dans le bras R2-CHOP et R-CHOP respectivement (p=0.29).

Enfin l'essai REMoDL-B comparait l'addition du Bortezomib au R-CHOP (RB-CHOP) par rapport au CHOP sur 918 patients.(42) A 30 mois, la SSP était de 70.1% vs 74.3% dans le bras RB-CHOP et R-CHOP respectivement (p=0.28). Une mise à jour à plus de 5 ans de suivi médian montre un bénéfice au RB-CHOP par rapport au R-CHOP en SSP et en SG dans le sous-groupe ABC et un sous-groupe de haut-risque défini a posteriori, sans différence sur la population totale de l'étude.(46)

La question du traitement de maintenance par Rituximab, Enzastaurine ou Everolimus a également été posée par plusieurs essais de phase 3, tous négatifs.(47–49) Seul la maintenance par Lenalidomide chez les patients âgés de 60 à 80 ans, en réponse complète après 8 R-CHOP, montrait un bénéfice en SSP (SSP à 2 ans, 70 vs 80%, p=0.0135) au prix d'une toxicité importante avec une réduction de dose du Lenalidomide chez 72% des patients et un arrêt de traitement pour toxicité chez 36% des patients.(50) Ce bénéfice en survie du Lenalidomide n'était pas retrouvé chez des sujets âgés de plus de 80 ans.(51)

Ainsi, que ce soit en augmentant la dose-intensité de la chimiothérapie, en modifiant l'anti-CD20 utilisé, en ajoutant une thérapie ciblée ou en ayant recourt à une maintenance, les rares bénéfices en survie se font dans des sous-groupes précis et/ou au prix d'une moins bonne tolérance.

Plus récemment, l'étude POLARIX a montré un bénéfice en SSP à la substitution de la Vincristine par le Polatuzumab-Vedotin, un anticorps anti-CD79b couplé à la MMAE (PV-R-CHP) par rapport au R-CHOP chez des patients de 18 à 80 ans atteints de LBGC avec un

score IPI de 2 à 5 (SSP 2 ans 76.7 vs 70.2%,  $p=0.02$ ).<sup>(52)</sup> Il n'y avait pas de différence en survie globale après un suivi médian de 28.2 mois. L'autorisation de mise sur le marché du Polatuzumab-Vedotin dans cette indication est en cours d'étude et le PV-R-CHP pourrait représenter une option thérapeutique à l'avenir.

Actuellement, le traitement par R-CHOP représente le meilleur rapport bénéfice/risque et donc le standard de traitement des LBGC en première ligne.

Afin d'améliorer le pronostic des LBGC, plusieurs équipes se sont intéressées à une stratégie adaptée à la réponse. Plusieurs études ont montré que la tomographie par émission de positrons au 18-Fluoro-deoxyglucose couplée à un scanner (TEP) après 2 cycles de traitement (TEP2) était prédictive de la survie.<sup>(53–57)</sup> Chez des patients traités par R-CHOP, une TEP2 positive (score de Deauville de 4 ou 5) était associée à une SSE à 2 ans de 41% contre 76% si elle était négative ( $p<0.001$ ).<sup>(54)</sup> L'association TEP2 positive et SSE était significative indépendamment du stade, de l'âge, du sexe et de l'IPI. L'essai PETAL était une étude de phase 3 randomisée, étudiant une escalade thérapeutique basée sur la TEP2 chez des patients atteints de lymphomes agressifs.<sup>(58)</sup> Quatre-vingt-cinq pourcents des patients présentaient un lymphome B et 82.7% un LBGC. Les patients présentant une TEP2 positive étaient randomisés entre une poursuite du R-CHOP ou une escalade avec un traitement intensif type Burkitt. Une TEP2 positive était associée à 2 ans à une SSP de 46.1% contre 79.4% et une SG de 59.3% contre 88.2% dans le bras TEP2 négative ( $p<0.0001$  pour la SSP et SG). Chez les 102 patients ayant une TEP2 positive, l'intensification du traitement n'améliorait pas la SSE à 2 ans (31.6% vs 42.0% dans le bras intensif et R-CHOP respectivement,  $p=0.1229$ ).

L'essai GAINED comparait le Rituximab à l'Obinutuzumab avec une stratégie basée sur la TEP.<sup>(37)</sup> Les patients étaient stratifiés selon l'IPI<sub>aa</sub> et le protocole de chimiothérapie (CHOP ou ACVBP). Le traitement dépendait des résultats de la TEP à 2 et à 4 cycles de traitement (TEP2 et TEP4). Les patients présentant une TEP2 positive (définie comme un  $\text{deltaSUV}<66\%$ ) et une TEP4 négative ( $\text{deltaSUV}>70\%$ ) bénéficiaient d'une intensification avec ASCT, tandis que les patients présentant une TEP2 et une TEP4 négatives bénéficiaient d'une consolidation standard par Rituximab ou Obinutuzumab selon la randomisation, associé au CHOP ou à la consolidation de l'ACVBP. Les patients ayant une TEP4 positive étaient considérés réfractaires et bénéficiaient d'un traitement de rattrapage. Il n'y avait pas de différence significative entre les bras Rituximab et Obinutuzumab. Il n'y avait pas de différence en SSP et en SG à 2 ans entre le bras PET2-/PET4- et le bras PET2+/PET4- (89.9% vs 83.9%

et 94.8% vs 92.8%) ce qui suggère un possible bénéfice à une intensification thérapeutique chez des patients jeunes, éligibles à l'autogreffe et répondeurs lents.

Plus récemment, une étude de phase 2 non-randomisée, s'est intéressée à l'Axicabtagene Ciloleucel (AxiCel) en première ligne chez des patients ayant une TEP2 positive.(59) L'AxiCel est un lymphocyte T autologue à récepteur chimérique antigénique (CAR-T cells) ayant montré d'excellents résultats dans les LBGC en rechute ou réfractaires avec une SG à 5 ans de 42.6%.(60) L'essai ZUMA-12 incluait des patients atteints de LBGC avec un score IPI supérieur à 3 ou atteints de LBHG sans spécificité ou DH/TH et ayant une TEP2 positive (définie comme un score de Deauville de 4 ou 5) après 2 cures de R-CHOP ou de DA-EPOCH-R. Le taux de réponse globale (RG) et réponse complète (RC) était de 89% et 78% et la SSP à 1 an de 75%. Tout comme les essais PETAL et GAINED, l'essai ZUMA-12 se base sur une escalade thérapeutique en fonction de la réponse précoce. En l'absence de comparaison par rapport au standard de traitement, l'utilisation de CAR-T cells en première ligne n'est que du domaine de la recherche actuellement.

Bien que ces stratégies d'intensification basées sur la réponse soient intéressantes, les premiers cycles de traitement reposent toujours sur le R-CHOP. Les résultats de ces études sont à interpréter avec précaution du fait d'un biais de sélection inhérent au design de ces essais. Par exemple, la SSP à 2 et à 4 ans dans GAINED est la meilleure jamais rapportée dans la littérature dans une population d'adulte jeune avec un IPI<sub>aa</sub>  $\geq 1$ . Cette différence de survie par rapport à d'autres essais étudiant des traitements comparables ou par rapport à des données de vie réelle est probablement due à ce biais. Une autre source de biais potentiel dans les essais randomisés est le délai entre le screening et le début du traitement. Chez des patients atteints d'hémopathies agressives, un long délai de recrutement est source de biais en excluant les patients les plus graves dont le diagnostic se fait dans l'urgence.(61,62)

Concernant les LBGC le premier contact médical menant au diagnostic hématologique se fait dans un contexte d'urgence dans 34 à 39% des cas.(63,64) En oncologie solide, une présentation initiale via un service d'urgence est associée à une maladie plus évoluée, un âge plus avancé et à un taux de survie à 1 an plus faible.(65–67) Pour les LBGC, une présentation via un service d'urgence est associée à un état général plus altéré (PS  $\geq 2$  49% vs 16%,  $p < 0.001$ ), à une plus grande prévalence de signes B (53% vs 39%,  $p < 0.001$ ) et à plus de stades avancés (stade III/IV 74% vs 55%,  $p < 0.001$ ).(63) Il en résulte une différence de survie à 3 ans (HR 2.5, IC95% 2.2 – 2.9). Cette différence de survie disparaît à 6 mois du diagnostic chez les patients bénéficiant d'un traitement à visée curative, témoignant d'un excès de mortalité due aux complications initiales, partiellement corrigé par un traitement adapté.(63)

En oncologie solide, la présentation initiale via un service d'urgence est un marqueur de retard diagnostique.(68) Ce retard de prise en charge est la somme du retard entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic ainsi que le retard entre le diagnostic et le début du traitement (*Diagnosis to Treatment Interval*, DTI). L'évolution naturelle des néoplasies solides passe par une phase initiale de maladie localisée, curable, avant d'évoluer vers une forme métastatique, souvent incurable. Ainsi, un retard dans la prise en charge est associé à une plus grande prévalence de maladie métastatique et à une moindre survie. Une méta-analyse montrait une association entre un DTI long et une moins bonne survie dans les néoplasies de la sphère ORL.(69) Plusieurs méta-analyses et études de registre ont cherché à estimer un seuil à partir duquel le DTI est associé à un pronostic péjoratif.(68–73) Hanna *et al.* ont montré dans une méta-analyse portant sur 34 études, représentant 1,2 millions de patients, un surrisque de décès de 6 à 8% pour chaque retard de 4 semaines.(68) Ce surrisque concernait des patients atteints de cancer du sein, du colon, de la vessie et de la sphère ORL bénéficiant d'un traitement chirurgical. Ce risque existait également en cas de retard dans la mise en place d'un traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant chez les patients atteints de cancer du sein, de la vessie ou du colon.

En hématologie, il existe peu de données sur l'impact pronostique du DTI et sur les délais de prise en charge. Pourtant, plusieurs hémopathies représentent de véritables urgences diagnostiques et thérapeutiques. Les leucémies aiguës myéloblastiques, par exemple, sont associées à une hyperleucocytose au diagnostic dans 5 à 20% des cas, ainsi qu'un syndrome de lyse tumorale dans 45% des cas.(74–76) Les urgences thérapeutiques sont également fréquentes dans les myélomes multiples, dont le diagnostic se fait suite à une consultation d'urgence dans 28 à 37% des cas.(77)

Les études se focalisant sur les lymphomes non Hodgkiniens sont difficiles d'interprétation du fait de l'inclusion d'un panel large allant des lymphomes indolents aux lymphomes agressifs, rapidement mortels.(65,78) Deux principales études se sont intéressées au rôle du DTI dans le pronostic des LBGC. Une étude rétrospective canadienne s'est intéressée à l'impact pronostique du retard diagnostique et du retard à l'initiation du traitement chez des patients atteints de LBGC.(79) Sur les 278 patients, le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de LBGC (*Time to Diagnosis*, TTD) était de 8 semaines et le DTI médian de 3 semaines. Un retard de traitement était défini de manière arbitraire comme un DTI supérieur à 4 semaines. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence en SSP et en SG selon le TTD ou le DTI.(79)

Une autre étude, rétrospective sur cohorte prospective, comparait la SSE à 24 mois selon le DTI.(80) Le DTI était défini comme le délai entre le diagnostic et le premier jour de traitement. Une première cohorte américaine servait de cohorte exploratoire et une seconde cohorte issue des patients inclus dans les essais LYSA LNH-2003 servait de cohorte de validation. Le DTI médian était de 15 et 23 jours respectivement. Un DTI court était défini comme un DTI inférieur à 15 jours. Les patients ayant un DTI court avaient plus de marqueurs de mauvais pronostic, notamment plus de LDH élevées (69% vs 42%  $p<0.0001$ ), plus de stades avancés (74% vs 56%,  $p<0.0001$ ), plus d'altération de l'état général, définie comme un PS  $>1$  (28% vs 10%,  $p<0.0001$ ), et une plus grande fréquence d'atteintes extra-nodales (27% vs 16%,  $p=0.0001$ ). Les auteurs concluaient à une association forte entre DTI court et facteurs de mauvais pronostic, le délai rapide de mise en place du traitement étant un témoin de l'agressivité du LBGC. Une autre étude montrait la même association entre DTI, score IPI, volume tumoral métabolique et taux d'ADN tumoral circulant élevé.(81) En vie réelle, une étude monocentrique française trouvait également cette association entre DTI inférieur à 15 jours et SSP.(62) Ces études se sont principalement focalisées sur le biais de recrutement des grands essais cliniques. En effet, les patients ayant un DTI court ont des maladies plus agressives et une moins bonne SSE et SSP. Les délais d'inclusion dans les essais étant parfois long, un biais de sélection opère.

Plusieurs études montrent qu'un DTI court est le reflet d'une maladie agressive, nécessitant un traitement en urgence, mais restant associé à une survie moins bonne, même après stratification sur l'IPI.(80–84) Peu d'études se sont posées la question inverse, à savoir, un retard de prise en charge, représenté par un DTI long, est-il associé à une moins bonne survie ?(85,86)

Parmi ces études, une étude de registre montrait une tendance non significative à une moins bonne SSP et SG chez les patients ayant un DTI supérieur à 8 semaines par rapport à ceux présentant un DTI de 5 à 8 semaines.(85) Cette tendance non significative existait également dans une étude japonaise.(86)

Récemment, Souza G. *et al* ont présenté leurs résultats sur la cohorte des vétérans de l'armée états-unienne.(87) Le DTI était défini dans cette étude comme le délai entre les résultats de la biopsie diagnostique et le début du traitement. Les patients étaient répartis en 5 groupes : DTI  $< 1$  semaine, 1 à 3 semaines, 3 à 5 semaines, 5 à 7 semaines et plus de 7 semaines. Les patients du groupe DTI  $< 1$  semaine présentaient une moins bonne SG et SSP par rapport aux autres groupes. Il n'y avait cependant pas de différence en survie entre les autres groupes. De manière intéressante, parmi le groupe DTI  $< 1$  semaine, 75% des patients bénéficiaient

d'une prise en charge initiale hospitalière, reflet de l'agressivité de l'hémopathie et de l'impossibilité de différer le traitement.

Aucune de ces études ne s'est intéressé spécifiquement aux patients pouvant différer le traitement. A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'impact pronostic du DTI sur la survie, chez des patients atteints de LBGC, ne présentant pas d'urgence thérapeutique au diagnostic.

Un moyen d'améliorer les délais de prise en charge en oncologie solide est la mise en place d'un parcours patient dédié.

Depuis la mise en place du plan cancer 2003 – 2007, le parcours de soins des patients atteints de néoplasies solides et hématologiques est standardisé en France.(88) Ce parcours repose sur 4 piliers : le dispositif d'annonce, la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), le programme personnalisé de soins et le programme personnalisé de l'après-cancer. Le plan cancer 2014 – 2019 est le premier à appuyer la nécessité d'un diagnostic rapide en oncologie.(89) En effet, le retard diagnostique est associé à une plus grande prévalence de maladie métastatique et à une moins bonne survie.(65,67) Ces recommandations concernaient uniquement les cancers mammaires, colo-rectaux et cervico-utérins. En oncologie, le bénéfice de ces parcours de soins dédiés est prouvé en améliorant l'intervalle la suspicion diagnostic et le début du traitement.(90)

Concernant les LBGC, Nikonova *et al.* ont montré, en analyse multivariée, une plus grande fréquence d'envahissements médullaires et d'initiation de traitement en urgence chez les patients ayant un retard diagnostique de plus de 6 semaines.(79) Bien qu'ils n'aient pas démontré de différence en survie, une réduction des délais de prise en charge des LBGC semble bénéfique, en limitant les urgences thérapeutiques nécessitant une initiation du traitement en hospitalisation. Ainsi, les différentes recommandations Européennes et Nord-Américaines préconisent une prise en charge rapide des LBGC, sans préciser la limite à partir de laquelle un délai est considéré comme long.(27,91) La société d'oncologie de l'Ontario précise dans ses recommandations un objectif de 14 jours entre le diagnostic de LBGC et la première consultation en hématologie et de 28 jours entre la première consultation en hématologie et le début du traitement.(92) Ces valeurs sont arbitraires étant donné l'absence de données dans la littérature.

Afin d'accélérer le diagnostic et l'initiation du traitement des patients atteints de LBGC et d'autres lymphomes, nous avons mis en place au CHU de Caen depuis 2015, un parcours de soins dédié à la prise en charge des lymphomes et suspicion de lymphome. Ce « parcours lymphome » est un parcours organisationnel ayant pour objectif une diminution des délais entre la première consultation en hématologie, les différents examens d'imagerie, les prélèvements diagnostiques, la RCP et le début du traitement. Depuis 2015, tous les patients pris en charge pour un lymphome ou pour une suspicion d'hémopathie lymphoïde sont inclus dans ce parcours. A notre connaissance, il n'existe aucune information sur le rôle d'un tel parcours de soins en hématologie.

Au vu de toutes ces données, nous nous sommes donc posé la question suivante : en dehors des urgences révélatrices, un DTI court apporte-t-il un bénéfice en réponse ou en survie chez les patients atteints de LBGC, traités par R-CHOP ?

Une question ancillaire portait sur le rôle d'un parcours de soins dédiés à la prise en charge des patients atteints de LBGC. En effet, s'il existe un bénéfice à une prise en charge rapide des LBGC, un parcours de soins dédié devrait permettre une amélioration des délais et du pronostic.

## Matériel et méthodes

Afin de répondre à ces questions, nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au CHU de Caen.

Le recueil a été réalisé, sur la période du 01/01/2010 au 19/02/2015, à partir des prescriptions hospitalières de Rituximab ou de polychimiothérapie comprenant du Rituximab reçues par l'unité de préparation des chimiothérapies (UPC). Ces patients étaient inclus dans le bras « Historique ». Sur la période du 19/02/2015 au 31/12/2020, nous avons réalisé le recueil à partir de la base de données comprenant les patients pris en charge dans le cadre du parcours lymphome (nommé bras parcours lymphome).

Les critères d'inclusion étaient :

- Avoir un âge supérieur à 18 ans au diagnostic
- Avoir un diagnostic de LBGC comprenant les LDGCB sans autre spécificité, les LBHG sans autre spécificité, les LBHG DH/TH, les lymphomes folliculaires grade 3B (LF3B), les LBRTH, les LBPM et les LZG. Les LBGC secondaires à un lymphome de bas grade étaient inclus.
- Avoir reçu au moins une cure de R-CHOP en traitement de première ligne
- Avoir bénéficié d'une prise en charge initiale hors hospitalisation continue

Nous avons exclu :

- Les patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules cérébraux primitifs
- Les patients ayant bénéficiés d'un traitement de première ligne par un protocole autre que le R-CHOP ou d'une prise en charge palliative exclusive. Les patients bénéficiant d'un traitement par R-miniCHOP (R-CHOP avec réduction de dose de Doxorubicine) étaient également exclus
- Les patients perdus de vue ou décédés avant la première injection de R-CHOP
- Les patients ayant bénéficié d'une prise en charge initiale en hospitalisation, toute hospitalisation étant considérée comme liée à une complication du lymphome et donc un critère de traitement urgent
- Les patients ayant trop de données manquantes

### **Méthodes statistiques :**

Le DTI était calculé comme la différence entre le premier jour de traitement et le jour de la biopsie diagnostique.

Le critère d'évaluation principal était la SSP modifiée (définie comme le délai entre la biopsie diagnostique et la progression, la rechute ou le décès toute cause confondue) entre les groupes DTI court et DTI long. Les groupes DTI court et long étaient définis par rapport au

DTI médian sur l'ensemble de la population incluse du fait de l'absence de point de cassure sur la courbe SSP selon DTI.

Les critères secondaires étaient la survie globale modifiée (définie comme le délai entre la biopsie diagnostique et le décès toute cause confondue), le taux de réponse globale et le taux de réponse complète.

Afin d'approcher une randomisation entre DTI court et long, nous avons réalisé dans un deuxième temps un score de propension par proximité (*Nearest neighbor matching*, NNM) et en pondération en probabilité inverse de traitement (*Inverse probability of treatment weighting*, IPTW).(93) Le score de propension était construit à partir des variables associées à la survie dans la population globale de l'étude en analyse univariée et pertinentes par rapport aux données de la littérature. Le modèle utilisé est détaillé plus loin.

Dans un troisième temps, nous avons comparé la survie et le taux de réponse entre les patients pris en charge dans le parcours lymphome et ceux ne bénéficiant pas de ce parcours de soins (bras Historique). Une analyse des délais entre les différentes étapes de la prise en charge était prévue.

Les caractéristiques initiales entre les deux groupes étaient comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et avec des tests du Chi 2 ou de Fisher pour les variables qualitatives. Les courbes de survie ont été générées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide d'un test du Log-Rank en analyse univariée. Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox construit à partir des variables d'intérêt en analyse univariée (défini comme ayant une p-value < 0.20). La significativité statistique était définie comme une p-value < 0.05. Le score de propension a été construit à l'aide de deux méthodes différentes (NNM et IPTW), à partir des variables associées significativement à la survie en analyse univariée ainsi que les variables les plus pertinentes dans la littérature. Après vérification de la bonne construction du score, des analyses de survies ont été réalisées avec la même méthodologie que sur la population globale de l'étude.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R v.4.2.3 (R Core Team, Vienne).

Cette étude a été réalisée selon les bonnes pratiques cliniques et conformément aux principes éthiques de la déclaration d'Helsinki, avec obtention le 18/04/2023 de l'avis favorable du comité d'éthique de la recherche de l'université de Caen – Basse Normandie.

## Résultats

Du 01/01/2010 au 31/12/2020, nous avons identifié 2014 patients éligibles à l'étude : 404 dans le bras historique et 1610 dans le parcours lymphome. 100 et 237 patients ont été inclus dans le bras Historique et le bras Parcours Lymphome respectivement (*Figure 1*).

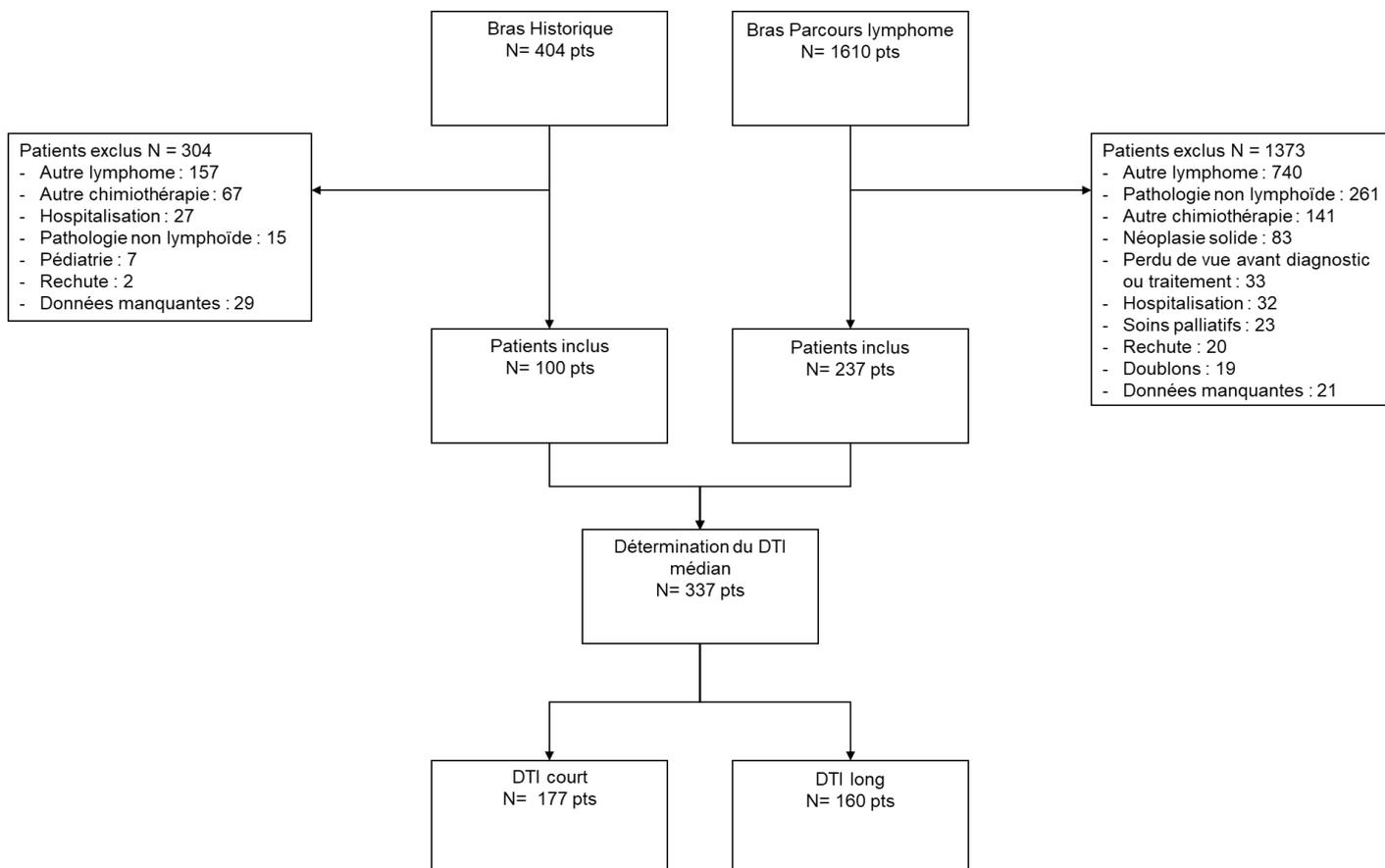


Figure 1 : Flow-Chart.

Dans la cohorte historique, 304 patients n'ont pas été inclus : 157 présentaient un lymphome autre qu'un LBGC, 67 ont été traités par un protocole de chimiothérapie autre que le R-CHOP, 29 avaient un nombre de données manquantes trop important, 27 étaient hospitalisés au début du traitement, 15 n'avaient pas de lymphome, 7 avaient un âge inférieur à 18 ans au début de la prise en charge et 2 patients étaient en rechute.

Dans le parcours lymphome, 1373 patients n'ont pas été inclus : 740 présentaient un lymphome autre qu'un LBGC, 141 ont été traités par un protocole de chimiothérapie autre que le R-CHOP, 23 ont bénéficié de soins palliatifs exclusifs, 21 avaient un nombre de données manquantes trop important, 32 étaient hospitalisés au début du traitement, 33 ont été perdus de vue avant le diagnostic, 261 présentaient une pathologie non maligne, 83 présentaient une néoplasie solide, 20 étaient en rechute et 19 dossiers étaient en double.

Le détail des types histologiques des lymphomes pris en charge dans le cadre du parcours lymphome sont détaillés en annexe (*Tableau S1*).

La dernière analyse de données date du 01/02/2023 permettant un recul d'au moins 24 mois à partir du dernier patient inclus. Le suivi médian sur l'ensemble de la population était de 44 mois. Le DTI médian sur les 337 patients était de 39 jours.

### **Description de la population globale de l'étude, selon le DTI**

Les caractéristiques initiales sont résumées dans le *tableau 1*.

Brièvement, l'âge médian était de 65 et 64 ans dans les bras DTI court et DTI long respectivement ( $p=0.71$ ). Il n'y avait pas de différence significative en termes de sexe (masculin 57 vs 54%,  $p=0.62$ ). Il existait une tendance à une plus grande prévalence de comorbidités dans le bras DTI court, avec plus de maladies cardiovasculaires (21 vs 13%,  $p=0.044$ ), une tendance à plus de diabète (15 vs 8.8%,  $p=0.068$ ) et une fonction hépatique plus fréquemment altérée (14 vs 7.5%,  $p=0.050$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de tabagisme, d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance rénale chronique, d'immunodépression ou d'antécédent oncologique. Quatorze pourcents des patients dans chaque bras avait un antécédent de lymphome indolent, sans différence significative selon le type histologique (*Tableau S2*).

La majorité des patients présentaient un LBDGC (85 vs 89%,  $p=0.61$ ), de phénotype GC selon l'algorithme de Hans (66 vs 62%,  $p=0.59$ ). Les patients dans le bras DTI court avaient des maladies plus agressives, avec un  $PS \geq 2$  dans 25 vs 9.4% des cas ( $p=0.0002$ ), des LDH élevées dans 70 vs 33% des cas ( $p<0.0001$ ) et une maladie disséminée dans 73 vs 52% des cas ( $p<0.001$ ). Il y avait plus d'atteintes extra-nodales (45 vs 26%,  $p=0.0003$ ) et notamment plus d'atteintes médullaires (31 vs 2.9%,  $p<0.0001$ ) dans le bras DTI court que dans le bras DTI long. Il n'y avait pas de différence significative en termes de localisation neurologique au diagnostic (5.6 vs 3.1%,  $p=0.26$ ). Il en résultait une plus grande proportion de scores IPI élevés dans le bras DTI court (36 vs 14%,  $p<0.0001$ ). Le score CNS-IPI était également plus élevé dans le bras DTI court que dans le bras DTI long (CNS-IPI haut 38 vs 16%,  $p<0.0001$ ). En fin de traitement, il y avait significativement moins de RG et RC dans le bras DTI court que dans le bras DTI long (RG 89 vs 96%,  $p=0.018$ , RC 75 vs 88%,  $p=0.012$ ). Il y a eu 64 (36%) et 30 (19%) rechutes dans chaque bras ( $p=0.0004$ ), sans différence en termes de localisations systémiques ou neurologiques.

	Population totale de l'étude				Population après matching en NNM			
	DTI court N = 177	DTI long N = 160	Population globale N = 337	p-value	DTI court N = 100	DTI long N = 100	Population globale N = 200	p-value
DTI médian (jours)	25 (17, 31)	52 (45, 68)	39 (24, 52)	<b>&lt;0.001</b>	30 (24 – 35)	55 (45 – 75)	40 (30 – 55)	<b>&lt;0.0001</b>
Age (années)	65 (58 – 72)	64 (56 – 71)	65 (57 – 72)	0.71	66 (59 – 72)	65 (60 – 72)	65 (59 – 72)	0.76
Sexe				0.62				0.15
Féminin	76 (43%)	73 (46%)	149 (44%)		37 (37%)	47 (47%)	84 (42%)	
Masculin	101 (57%)	87 (54%)	188 (56%)		63 (63%)	53 (53%)	116 (58%)	
HTA	72 (41%)	58 (36%)	130 (39%)	0.40	42 (42%)	35 (35%)	77 (38%)	0.31
Maladie cardiovasculaire	38 (21%)	21 (13%)	59 (18%)	<b>0.044</b>	25 (25%)	14 (14%)	39 (20%)	0.050
Diabète	27 (15%)	14 (8.8%)	41 (12%)	0.068	17 (17%)	10 (10%)	27 (14%)	0.15
Tabagisme				0.37				0.50
Oui	27 (20%)	31 (25%)	58 (22%)		14 (19%)	18 (23%)	32 (21%)	
Non	108 (80%)	95 (75%)	203 (78%)		60 (81%)	59 (77%)	119 (79%)	
Inconnu	42	34	76		26	23	49	
Insuffisance rénale chronique	9 (5.1%)	6 (3.8%)	15 (4.5%)	0.55	3 (3.0%)	2 (2.0%)	5 (2.5%)	>0.99
DFG médian (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	88 (71 – 90)	90 (76 – 90)	89 (73 – 90)	0.41	90 (72 – 90)	90 (76 – 90)	90 (75 – 90)	0.64
Fonction hépatique				<b>0.050</b>				0.48
Normale	151 (86%)	148 (92%)	299 (89%)		91 (92%)	89 (89%)	180 (90%)	
Anormale	25 (14%)	12 (7.5%)	37 (11%)		8 (8.1%)	11 (11%)	19 (9.5%)	
Inconnue	1	0	1		1	0	1	
Antécédent de transplantation d'organe	2 (1.1%)	2 (1.3%)	4 (1.2%)	>0.99	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.99
Immunodépression	6 (3.4%)	10 (6.2%)	16 (4.7%)	0.22	1 (1.0%)	6 (6.0%)	7 (3.5%)	0.12
Antécédent de néoplasie solide	23 (13%)	20 (12%)	43 (13%)	0.89	15 (15%)	14 (14%)	29 (14%)	0.84
Antécédent de lymphome indolent	24 (14%)	23 (14%)	47 (14%)	0.83	11 (11%)	19 (19%)	30 (15%)	0.11

Histologie				0-61				0-17
LBDGC	150 (85%)	143 (89%)	293 (87%)		88 (88%)	83 (83%)	171 (86%)	
LF3B	4 (2.3%)	2 (1.3%)	6 (1.8%)		3 (3.0%)	2 (2.0%)	5 (2.5%)	
LZG	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (0.6%)		1 (1.0%)	0 (0%)	1 (0.5%)	
LBHG	11 (6.2%)	9 (5.6%)	20 (5.9%)		2 (2.0%)	9 (9.0%)	11 (5.5%)	
LBPM	6 (3.4%)	2 (1.3%)	8 (2.4%)		4 (4.0%)	2 (2.0%)	6 (3.0%)	
LBRTH	4 (2.3%)	4 (2.5%)	8 (2.4%)		2 (2.0%)	4 (4.0%)	6 (3.0%)	
Algorithme de Hans				0-59				0-40
GC	93 (66%)	72 (62%)	165 (64%)		54 (68%)	45 (62%)	99 (65%)	
Non-GC	47 (33%)	44 (38%)	91 (35%)		25 (32%)	28 (38%)	53 (35%)	
Inclassable	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Inconnu	36	44	80		21	27	48	
<i>Performans status</i>				<b>0-0002</b>				>0-99
0 - 1	133 (75%)	145 (91%)	278 (82%)		87 (87%)	87 (87%)	174 (87%)	
>= 2	44 (25%)	15 (9.4%)	59 (18%)		13 (13%)	13 (13%)	26 (13%)	
Stade				<b>&lt;0-001</b>				0-45
I/II	48 (27%)	76 (48%)	124 (37%)		36 (36%)	31 (31%)	67 (34%)	
III/IV	129 (73%)	84 (52%)	213 (63%)		64 (64%)	69 (69%)	133 (66%)	
LDH > LSN	124 (70%)	53 (33%)	177 (53%)	<b>&lt;0-0001</b>	53 (53%)	53 (53%)	106 (53%)	>0-99
Atteinte extra-nodale	80 (45%)	42 (26%)	122 (36%)	<b>0-0003</b>	35 (35%)	29 (29%)	64 (32%)	0-36
Envahissement médullaire				<b>&lt;0-0001</b>				0-055
Oui	30 (31%)	2 (2.9%)	32 (20%)		10 (20%)	2 (5.4%)	12 (14%)	
Non	66 (69%)	66 (97%)	132 (80%)		41 (80%)	35 (95%)	76 (86%)	
Inconnu	81	92	173		49	63	112	
Atteinte neurologique centrale	10 (5.6%)	5 (3.1%)	15 (4.5%)	0-26	5 (5.0%)	4 (4.0%)	9 (4.5%)	>0-99
Masse bulky (>7 cm)	79 (45%)	49 (31%)	128 (38%)	<b>0-0082</b>	42 (42%)	37 (37%)	79 (40%)	0-47
Score IPI				<b>&lt;0-0001</b>				0-17
Haut	64 (36%)	23 (14%)	87 (26%)		22 (22%)	23 (23%)	45 (22%)	
Int-haut	40 (23%)	26 (16%)	66 (20%)		25 (25%)	18 (18%)	43 (22%)	
Int-faible	36 (20%)	41 (26%)	77 (23%)		21 (21%)	34 (34%)	55 (28%)	
Faible	37 (21%)	70 (44%)	107 (32%)		32 (32%)	25 (25%)	57 (28%)	

Score CNS-IPI				<b>&lt;0-0001</b>				0-40
Haut	68 (38%)	26 (16%)	94 (28%)		24 (24%)	24 (24%)	48 (24%)	
Intermédiaire	72 (41%)	65 (41%)	137 (41%)		44 (44%)	52 (52%)	96 (48%)	
Faible	37 (21%)	69 (43%)	106 (31%)		32 (32%)	24 (24%)	56 (28%)	
Nombre de cycles de R-CHOP administrés	6.28 (1.64)	6.23 (1.40)	6.26 (1.53)	0-5	6.37 (1.54)	6.49 (1.40)	6.43 (1.46)	0-7
Traitement à visée neurologique	74 (42%)	53 (33%)	127 (38%)	0-10	38 (38%)	37 (37%)	75 (38%)	0-88
Préphase	43 (24%)	5 (3-1%)	48 (14%)	<b>&lt;0-0001</b>	26 (26%)	4 (4.0%)	30 (15%)	<b>&lt;0-001</b>
Réponse thérapeutique				<b>0-012</b>				0-16
RC	126 (75%)	139 (88%)	265 (81%)		75 (77%)	85 (87%)	160 (82%)	
RP	25 (15%)	13 (8-2%)	38 (12%)		14 (14%)	8 (8%)	22 (11%)	
MS	7 (4%)	1 (0-6%)	8 (2-3%)		5 (6%)	1 (1%)	6 (3-3%)	
Progression	11 (6%)	5 (3-2%)	16 (4-7%)		3 (3%)	4 (4%)	7 (3-7%)	
Inconnue	8	2	10		3	2	5	
Réponse globale	151 (89%)	152 (96%)	303 (93%)	<b>0-018</b>	89 (92%)	93 (95%)	182 (93%)	0-38
Rechute	64 (36%)	30 (19%)	94 (28%)	<b>0-0004</b>	33 (33%)	21 (21%)	54 (27%)	0-056
Systémique	58 (91%)	24 (80%)	82 (87%)	0-15	29 (88%)	19 (90%)	48 (89%)	>0-99
Neurologique	11 (17%)	7 (23%)	18 (19%)	0-48	6 (18%)	3 (14%)	9 (17%)	>0-99
Suivi médian (mois)	43 (20 – 65)	45 (28 – 68)	44 (26 – 66)	0-12	48 (26 – 68)	43 (27 – 66)	44 (27 – 67)	0-95

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients dans les bras DTI court, DTI long et de la population globale en considérant la population totale de l'étude (à gauche) et après matching en NNM (à droite). Valeurs représentées sous la forme nombre (pourcentage), médiane (1<sup>e</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile) ou sous la forme moyenne (écart-type). DFG : débit de filtration glomérulaire, LSN : limite supérieure de la normale, Int : intermédiaire, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable.

### Analyse sur la population globale de l'étude, selon le DTI :

Sur l'ensemble de la population, il y a eu 124 évènements de progression et/ou décès, résultant en une SSP médiane de 116 mois (intervalle de confiance à 95% (IC95%) 87.9 mois – non atteint (NA)). La SSP était significativement plus courte dans le bras DTI court (HR 2.26, IC95% 1.55 – 3.29, SSP médiane 81.8 mois, IC95% 62 mois – NA vs 129.7 mois, IC95% 107.8 mois – NA,  $p < 0.0001$ , Figure 2).

En analyse univariée, un âge  $>60$  ans, une atteinte disséminée, un PS élevé, un taux de LDH élevé, une atteinte extra-nodale et la présence d'un envahissement médullaire étaient significativement associés à une moins bonne SSP (Tableau 2).

En analyse multivariée, seul le DTI court, l'âge  $>60$  ans et le taux de LDH élevé sont significativement associés à une moins bonne SSP.

La SG médiane était de 124 mois (IC95% 116 mois – NA) sur la population globale. Il y avait une différence significative en SG médiane qui était de 116.2 mois (IC95% 82.8 mois – NA) dans le bras DTI court et non atteinte (IC95% 121.8 mois – NA) dans le bras DTI long (HR 2.32, IC95% 1.46 – 3.68,  $p = 0.00023$ , Figure 3).

En analyse univariée, un âge  $>60$  ans, une atteinte disséminée, un PS élevé, un taux de LDH élevé, une atteinte extra-nodale, la présence d'un envahissement médullaire et la présence d'une lésion bulky étaient significativement associés à une moins bonne SG.

En analyse multivariée, le DTI court, l'âge  $> 60$  ans, le taux de LDH élevé et le PS élevé étaient associés significativement à une moins bonne survie.

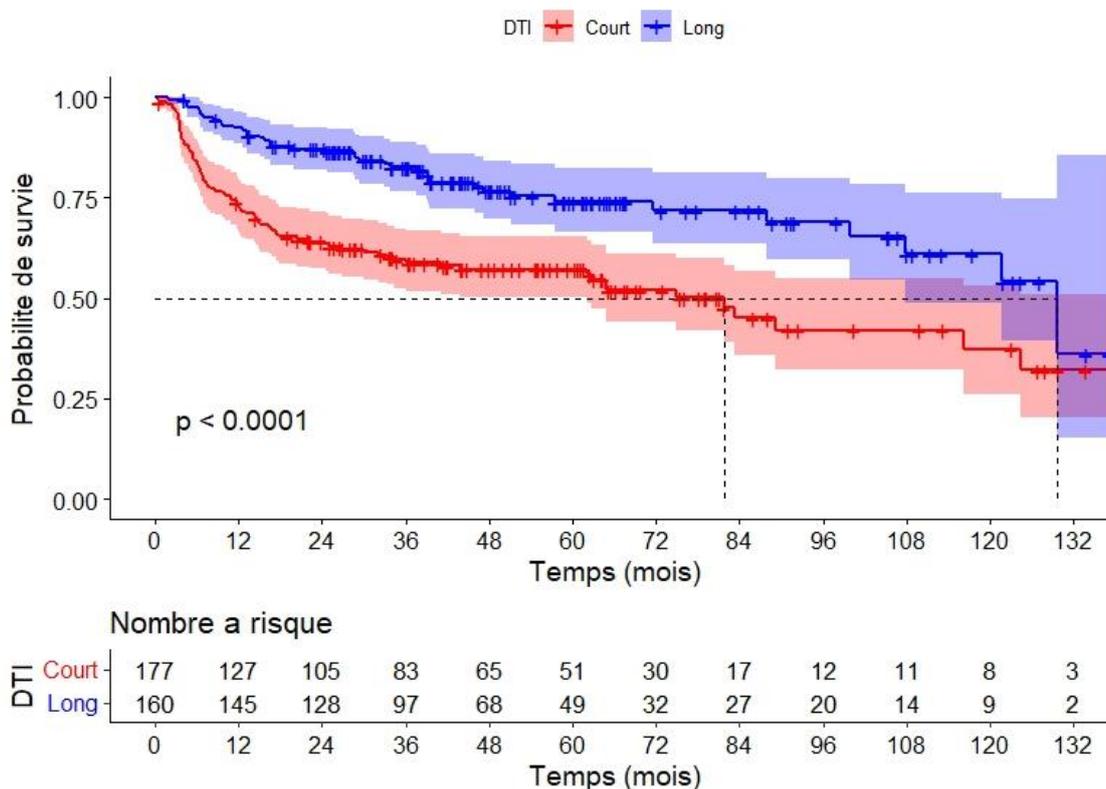


Figure 2 : Courbes de SSP selon le bras DTI court ou long. Médiane représentée par la courbe pleine, IC95% représenté par le fond plus clair.

Survie sans progression						
	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
DTI médian						
Long	—	—		—	—	
Court	2.26	1.55, 3.29	<b>&lt;0.001</b>	1.84	1.24, 2.74	<b>0.003</b>
Bras						
Historique	—	—				
Parcours	1.42	0.93, 2.16	0.10			
Lymphome						
Age						
<= 60 ans	—	—		—	—	
> 60 ans	1.87	1.24, 2.82	<b>0.003</b>	1.96	1.30, 2.96	<b>0.001</b>
Stade						
I/II	—	—		—	—	
III/IV	1.86	1.25, 2.77	<b>0.002</b>	1.37	0.89, 2.10	0.15
LDH						
Normales	—	—		—	—	
Elevées	2.27	1.56, 3.30	<b>&lt;0.001</b>	1.70	1.12, 2.58	<b>0.013</b>
<i>Performans Status</i>						
0-1	—	—				
>=2	1.67	1.10, 2.53	<b>0.016</b>			
Atteinte extra-nodale						
Non	—	—				
Oui	1.58	1.11, 2.26	<b>0.011</b>			
Envahissement médullaire						
Non	—	—				
Oui	2.06	1.30, 3.28	<b>0.002</b>			
Préphase						
Non	—	—				
Oui	1.01	0.60, 1.68	>0.9			
Bulky (>7cm)						
Non	—	—				
Oui	1.41	0.99, 2.02	0.057			
Survie globale						
	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
DTI médian						
Long	—	—		—	—	
Court	2.32	1.46, 3.68	<b>&lt;0.001</b>	1.70	1.05, 2.76	<b>0.032</b>
Bras						
Historique	—	—				
Parcours	1.52	0.91, 2.54	0.11			
Lymphome						
Age						
<= 60 ans	—	—		—	—	
> 60 ans	2.92	1.69, 5.04	<b>&lt;0.001</b>	2.95	1.68, 5.17	<b>&lt;0.001</b>
Stade						
I/II	—	—				
III/IV	2.10	1.28, 3.44	<b>0.003</b>			

LDH	Normales	—	—		—	—	
	Elevées	3.31	2.04, 5.37	<b>&lt;0.001</b>	2.66	1.59, 4.46	<b>&lt;0.001</b>
Performans Status	0-1	—	—		—	—	
	>=2	2.77	1.76, 4.36	<b>&lt;0.001</b>	1.66	1.03, 2.66	<b>0.036</b>
Atteinte extra-nodale	Non	—	—				
	Oui	1.95	1.28, 2.98	<b>0.002</b>			
Envahissement médullaire	Non	—	—				
	Oui	2.27	1.33, 3.88	<b>0.003</b>			
Préphase	Non	—	—				
	Oui	1.29	0.72, 2.30	0.4			
Bulky (>7cm)	Non	—	—				
	Oui	1.74	1.14, 2.66	<b>0.010</b>			

Tableau 2 : Analyses univariées et multivariées en SSP et en SG

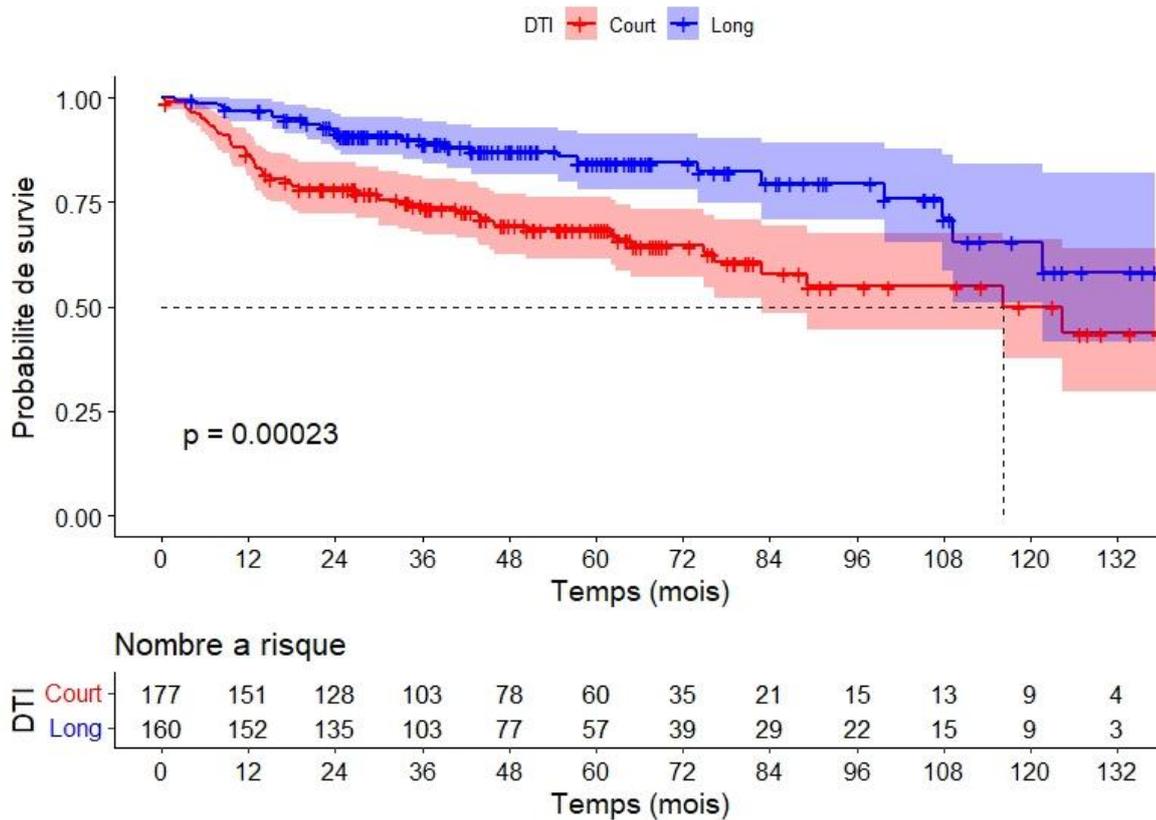


Figure 3 : Courbes de SG selon le bras DTI court ou long.

### **Analyse de sous-groupes :**

Le DTI court était associé à une moins bonne SSP et SG dans différents sous-groupes de d'intérêt (IPI $\geq$ 3, IPI 0-1, LDH élevées et PS $\geq$ 2, stade 3 ou 4, absence de préphase, *Figure S1*).

Seul le sous-groupe de patients bénéficiant d'une préphase (n=48) présentait un bénéfice en SSP à un DTI court. La préphase n'était pas associée à un retard d'initiation du R-CHOP par rapport aux patients ne recevant pas de préphase (DTI 35 vs 41 jours, p=0.44, *Tableau 3*). Par rapport au reste de la population de l'étude, il s'agissait d'une population plus grave avec un PS plus élevé (46 vs 13%, p<0.0001), plus de maladies disséminées (81 vs 60%, p=0.0051), un taux de LDH plus souvent élevé (79 vs 48%, p<0.0001), plus d'atteintes extranodales (52 vs 34%, p=0.013) et plus de masse bulky (56 vs 35%, p=0.0049). Parmi les patients recevant une préphase, un DTI court était associé à un taux de RC plus important en fin de traitement (96 vs 75%, p=0.050) et moins de rechutes (12 vs 46%, p=0.011). Dans cette population recevant une préphase, la SSP médiane était de 116.2 mois (IC95% NA – NA) dans le bras DTI court et non atteinte (IC95% 15.7 mois – NA) dans le bras DTI long (p=0.038, *Figure 4*). Cette différence en SSP se traduisait par une tendance non significative à un bénéfice en SG à un DTI court (116.2 mois, IC95% 76.3 mois – NA vs NA, IC95% 36.0 – NA, p=0.14, *Figure 5*).

	Patients recevant une préphase				Patients recevant une préphase vs pas de préphase			
	DTI court N = 24	DTI long N = 24	Total N = 48	p-value	Pas de préphase N = 289	Préphase N = 48	Population globale N = 337	p-value
DTI médian (jours)	29 (23, 31)	52 (42, 60)	35 (29, 52)	<b>&lt;0.001</b>	41 (27 – 54)	35 (29 – 52)	39 (24, 52)	0.44
Délai diagnostic – préphase (jours)	14 (10, 18)	30 (27, 37)	24 (14, 30)	<b>&lt;0.001</b>	-	24 (14, 30)	-	-
Age (années)	66 (57 – 72)	69 (58 – 74)	66 (57 – 74)	0.76	64 (57 – 71)	66 (57 – 74)	65 (57 – 72)	0.38
Sexe				>0.99				0.70
Féminin	10 (42%)	10 (42%)	20 (42%)		129 (45%)	20 (42%)	149 (44%)	
Masculin	14 (58%)	14 (58%)	28 (58%)		160 (55%)	28 (58%)	188 (56%)	
HTA	3 (12%)	16 (67%)	19 (40%)	<b>0.0001</b>	111 (38%)	19 (40%)	130 (39%)	0.88
Maladie cardiovasculaire	5 (21%)	4 (17%)	9 (19%)	>0.99	50 (17%)	9 (19%)	59 (18%)	0.81
Diabète	5 (21%)	6 (25%)	11 (23%)	0.73	30 (10%)	11 (23%)	41 (12%)	<b>0.014</b>
Tabagisme				0.33				0.33
Oui	13 (65%)	12 (80%)	25 (71%)		178 (79%)	25 (71%)	203 (78%)	
Non	7 (35%)	3 (20%)	10 (29%)		48 (21%)	10 (29%)	58 (22%)	
Inconnu	4	9	13		63	13	76	
Insuffisance rénale chronique	0 (0%)	1 (4.2%)	1 (2.1%)	>0.99	14 (4.8%)	1 (2.1%)	15 (4.5%)	0.70
DFG médian (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	86 (74 – 90)	85 (56 – 90)	85 (65 – 90)	0.41	90 (74 – 90)	85 (65 – 90)	89 (73 – 90)	0.18
Fonction hépatique				0.24				0.36
Normale	22 (92%)	18 (78%)	40 (85%)		259 (90%)	40 (85%)	299 (89%)	
Anormale	2 (8.3%)	5 (22%)	7 (15%)		30 (10%)	7 (15%)	37 (11%)	
Inconnue	0	1	1		0	1	1	
Antécédent de transplantation d'organe	0 (0%)	2 (8.3%)	2 (4.2%)	0.49	2 (0.7%)	2 (4.2%)	4 (1.2%)	0.10
Immunodépression	1 (4.2%)	2 (8.3%)	3 (6.2%)	>0.99	13 (4.5%)	3 (6.2%)	16 (4.7%)	0.49
Antécédent de néoplasie solide	3 (12%)	5 (21%)	8 (17%)	0.70	35 (12%)	8 (17%)	43 (13%)	0.38
Antécédent de lymphome indolent	2 (8.3%)	3 (12%)	5 (10%)	>0.99	42 (15%)	5 (10%)	47 (14%)	0.45

Histologie				>0.99				0.13
LBDGC	19 (79%)	19 (79%)	38 (79%)		255 (88%)	38 (79%)	293 (87%)	
LF3B	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		6 (2.1%)	0 (0%)	6 (1.8%)	
LZG	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		2 (0.7%)	0 (0%)	2 (0.6%)	
LBHG	3 (12%)	2 (8.3%)	5 (10%)		15 (5.2%)	5 (10%)	20 (5.9%)	
LBPM	1 (4.2%)	2 (8.3%)	3 (6.2%)		5 (1.7%)	3 (6.2%)	8 (2.4%)	
LBRTH	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (4.2%)		6 (2.1%)	2 (4.2%)	8 (2.4%)	
Algorithme de Hans				>0.99				0.64
GC	13 (68%)	12 (71%)	25 (69%)		140 (63%)	25 (69%)	165 (64%)	
Non-GC	6 (32%)	5 (29%)	11 (31%)		80 (36%)	11 (31%)	91 (35%)	
Inclassable	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.4%)	
Inconnu	5	7	12		68	12	80	
<i>Performans status</i>				0.56				<b>&lt;0.0001</b>
0 - 1	14 (58%)	12 (50%)	26 (54%)		252 (87%)	26 (54%)	278 (82%)	
>= 2	10 (42%)	12 (50%)	22 (46%)		37 (13%)	22 (46%)	59 (18%)	
Stade				0.5				<b>0.0051</b>
I/II	6 (24%)	3 (13%)	9 (19%)		115 (40%)	9 (19%)	124 (37%)	
III/IV	19 (76%)	20 (87%)	39 (81%)		174 (60%)	39 (81%)	213 (63%)	
LDH > LSN	19 (79%)	19 (79%)	38 (79%)	>0.99	139 (48%)	38 (79%)	177 (53%)	<b>&lt;0.0001</b>
Atteinte extra-nodale	12 (50%)	13 (54%)	25 (52%)	0.77	97 (34%)	25 (52%)	122 (36%)	<b>0.013</b>
Envahissement médullaire				>0.99				0.10
Oui	4 (31%)	4 (33%)	8 (32%)		24 (17%)	8 (32%)	32 (20%)	
Non	9 (69%)	8 (67%)	17 (68%)		115 (83%)	17 (68%)	132 (80%)	
Inconnu	11	12	23		150	23	173	
Atteinte neurologique centrale	3 (12%)	0 (0%)	3 (6.2%)	0.23	12 (4.2%)	3 (6.2%)	15 (4.5%)	0.46
Masse bulky (>7 cm)	15 (62%)	12 (50%)	27 (56%)	0.38	101 (35%)	27 (56%)	128 (38%)	<b>0.0049</b>
Score IPI				0.86				<b>0.0006</b>
Haut	10 (42%)	13 (54%)	23 (48%)		64 (22%)	23 (48%)	87 (26%)	
Int-haut	5 (21%)	4 (17%)	9 (19%)		57 (20%)	9 (19%)	66 (20%)	
Int-faible	6 (25%)	4 (17%)	10 (21%)		67 (23%)	10 (21%)	77 (23%)	
Faible	3 (12%)	3 (12%)	6 (12%)		101 (35%)	6 (12%)	107 (32%)	

Score CNS-IPI				0-48				<b>0-0003</b>
Haut	10 (42%)	14 (58%)	24 (50%)		70 (24%)	24 (50%)	94 (28%)	
Intermédiaire	11 (46%)	7 (29%)	18 (38%)		119 (41%)	18 (38%)	137 (41%)	
Faible	3 (12%)	3 (12%)	6 (12%)		100 (35%)	6 (12%)	106 (31%)	
Traitement à visée neurologique	13 (54%)	11 (46%)	24 (50%)	0-56	103 (36%)	24 (50%)	127 (38%)	0-057
Réponse thérapeutique				<b>0-050</b>				0-83
RC	23 (96%)	18 (75%)	41 (85%)		224 (80%)	41 (85%)	265 (81%)	
RP	0 (0%)	5 (21%)	5 (10%)		33 (12%)	5 (10%)	38 (12%)	
MS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		8 (2-9%)	0 (0%)	8 (2-4%)	
Progression	1 (4-2%)	1 (4-2%)	2 (4-2%)		14 (5-0%)	2 (4-2%)	16 (4-9%)	
Inconnue	0	0	0		10	0	10	
Réponse globale	23 (96%)	23 (96%)	46 (96%)	>0-99	257 (92%)	46 (96%)	303 (93%)	0-55
Rechute	3 (12%)	11 (46%)	14 (29%)	<b>0-011</b>	80 (28%)	14 (29%)	94 (28%)	0-83
Systémique	3 (100%)	10 (91%)	13 (93%)	>0-99	69 (86%)	13 (93%)	82 (87%)	0-69
Neurologique	0 (0%)	2 (18%)	2 (14%)	>0-99	16 (20%)	2 (14%)	18 (19%)	>0-99
Suivi médian (mois)	49 (34 – 67)	35 (25 – 53)	43 (28 – 63)	0-071	44 (26 – 67)	43 (28 – 63)	44 (26 – 66)	0-69

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients dans les bras DTI court, DTI long dans le sous-groupe ayant reçu une préphase (à gauche). Comparaison des caractéristiques initiales entre les patients ayant reçu une préphase et ceux n'en ayant pas reçu (à droite). Valeurs représentées sous la forme nombre (pourcentage), médiane (1<sup>e</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile) ou sous la forme moyenne (écart-type). DFG : débit de filtration glomérulaire, LSN : limite supérieure de la normale, Int : intermédiaire, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable.

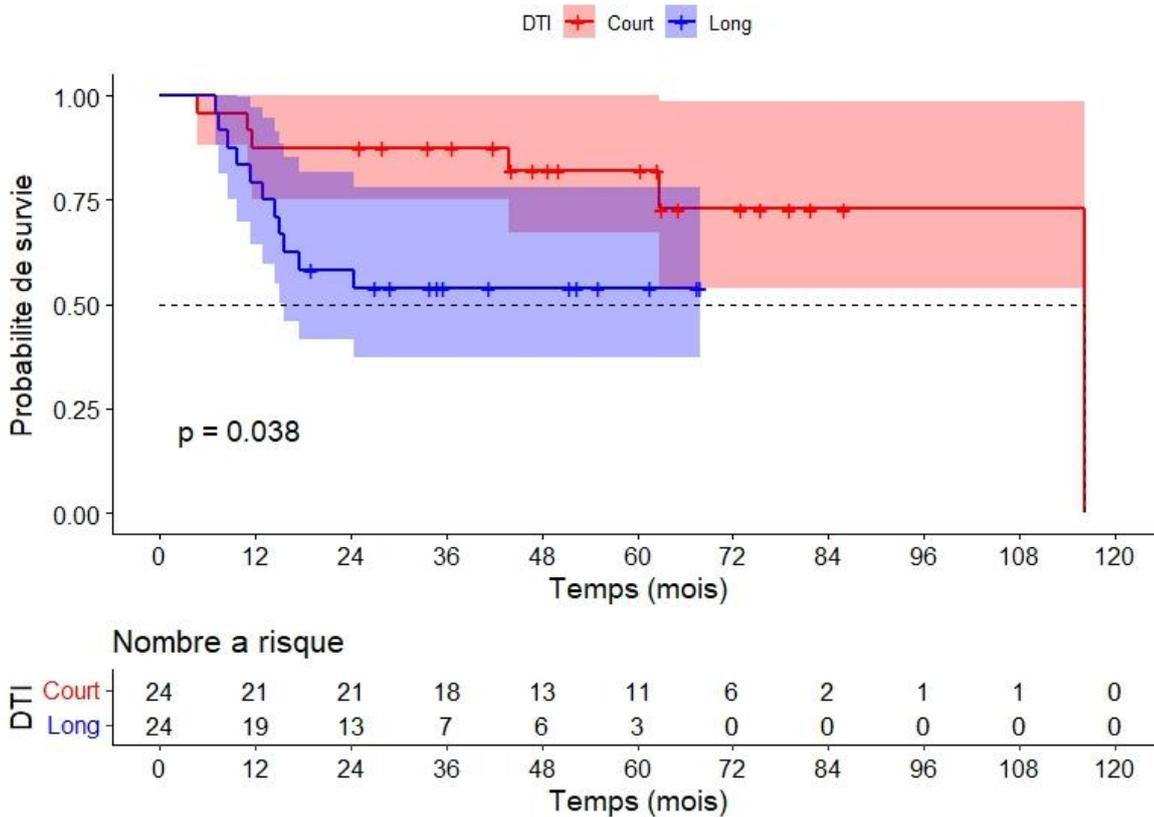


Figure 4 : Courbes de SSP selon le bras DTI court ou long, dans le sous-groupe de patients recevant une préphase.

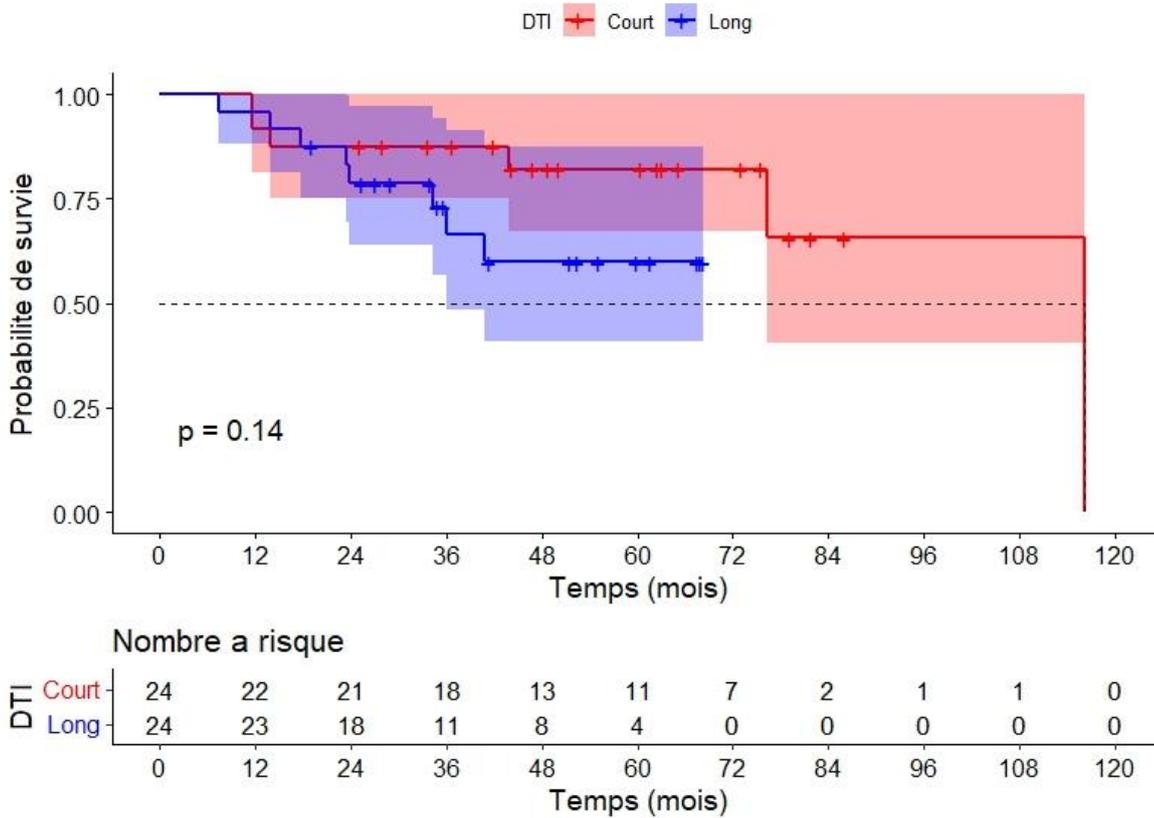


Figure 5 : Courbes de SG selon le bras DTI court ou long, dans le sous-groupe de patients recevant une préphase.

### **Analyse après matching selon un score de propension :**

Au vu de ces résultats, nous avons émis l'hypothèse d'une prédominance de formes graves dans le bras DTI court, responsable d'une moins bonne SSP et, SG et d'un moins bon taux de réponse que dans le bras DTI long. Afin d'explorer le rôle pronostic du DTI, nous avons construit un score de propension à partir des variables les plus fortement associées à la survie en analyse univariée et pertinente dans la littérature à savoir l'âge, le taux de LDH, le PS élevé, l'atteinte disséminée et l'atteinte extra-nodale. En l'absence de données manquantes, nous avons réalisé une estimation du score de propension en NNM, avec un calibre de 0.1. Après matching, la valeur absolue des différences de moyennes standardisées (*Standardized mean differences*, SMD) était inférieure à 0.2 pour toutes les variables témoignant d'un matching satisfaisant (*Figure S2*). La population appariée 1:1 est décrite dans le *Tableau 1*. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. La SSP était significativement moins bonne dans le bras DTI court que dans le bras DTI long (HR 1.92, IC95% 1.31 – 3.62,  $p=0.0086$ , *Figure 6*). La SSP médiane était de 74.8 mois (IC95% 62.0 mois – NA) dans le bras DTI court et de 129.7 mois (IC95% 107.8 mois – NA) dans le bras DTI long. La SG était également moins bonne dans le bras DTI court (HR 2.35, IC95% 1.36 – 8.62,  $p=0.014$ , *Figure 7*). La SG médiane était de 116.2 mois (IC95% 76.3 mois – NA) dans le bras DTI court et NA (107.8 mois – NA) dans le bras DTI long.

L'IPTW est une seconde méthode de matching où un poids est attribué à chaque patient selon une probabilité inverse de recevoir un traitement ou l'autre (ici avoir un DTI court ou long), estimée par le score de propension. Le matching en IPTW résulte en une pseudo-population avec une répartition égale des différentes variables incluses dans le modèle entre les deux groupes (*Figure S3*). Les caractéristiques initiales de cette pseudo-population sont détaillées dans le *tableau S3*. La SSP et la SG n'étaient pas significativement différentes entre les bras DTI court et DTI long (SSP médiane NA, IC95% 62 mois – NA vs 129.7 mois IC95% 57.5 mois – NA,  $p=0.785$ , SG médiane NA, IC95% 82.8 mois – NA vs NA IC95% 107.8 mois – NA,  $p=0.774$ , *Figure S4 et S5*).

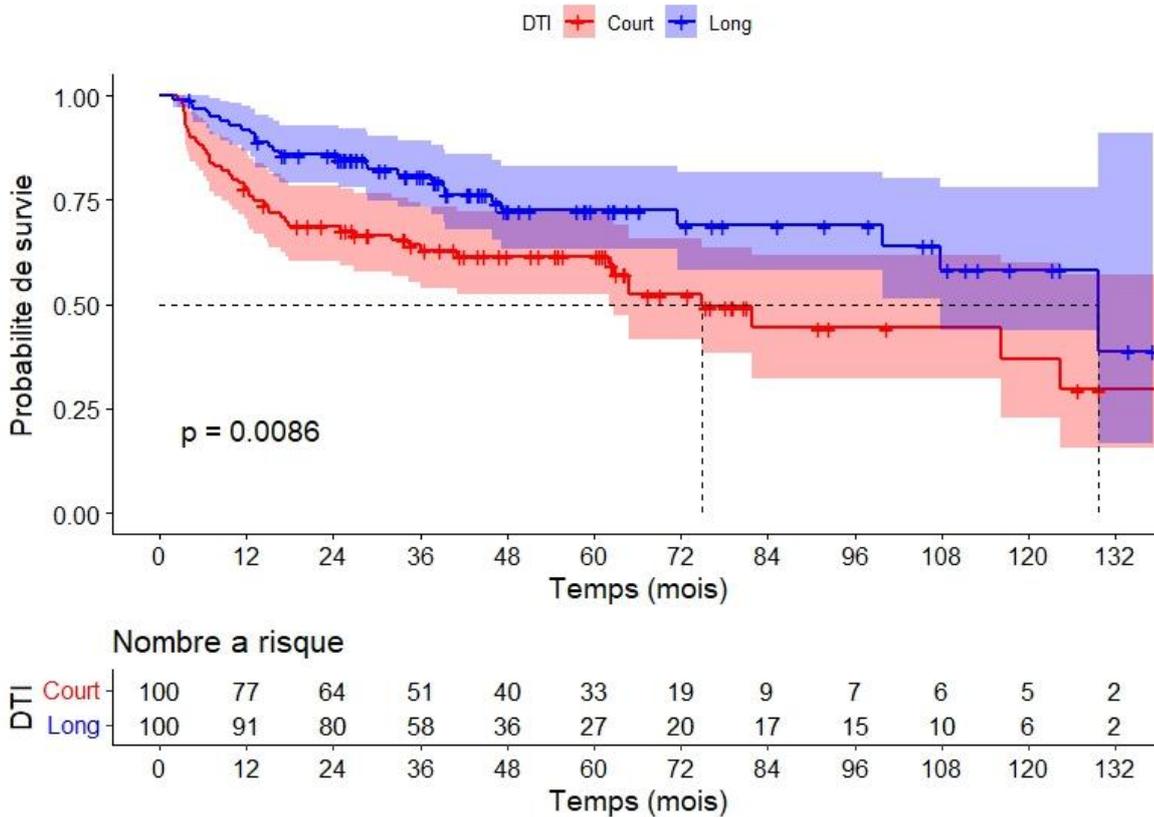


Figure 6 : Courbes de SSP selon le bras DTI court ou long dans la population matchée en NNM.

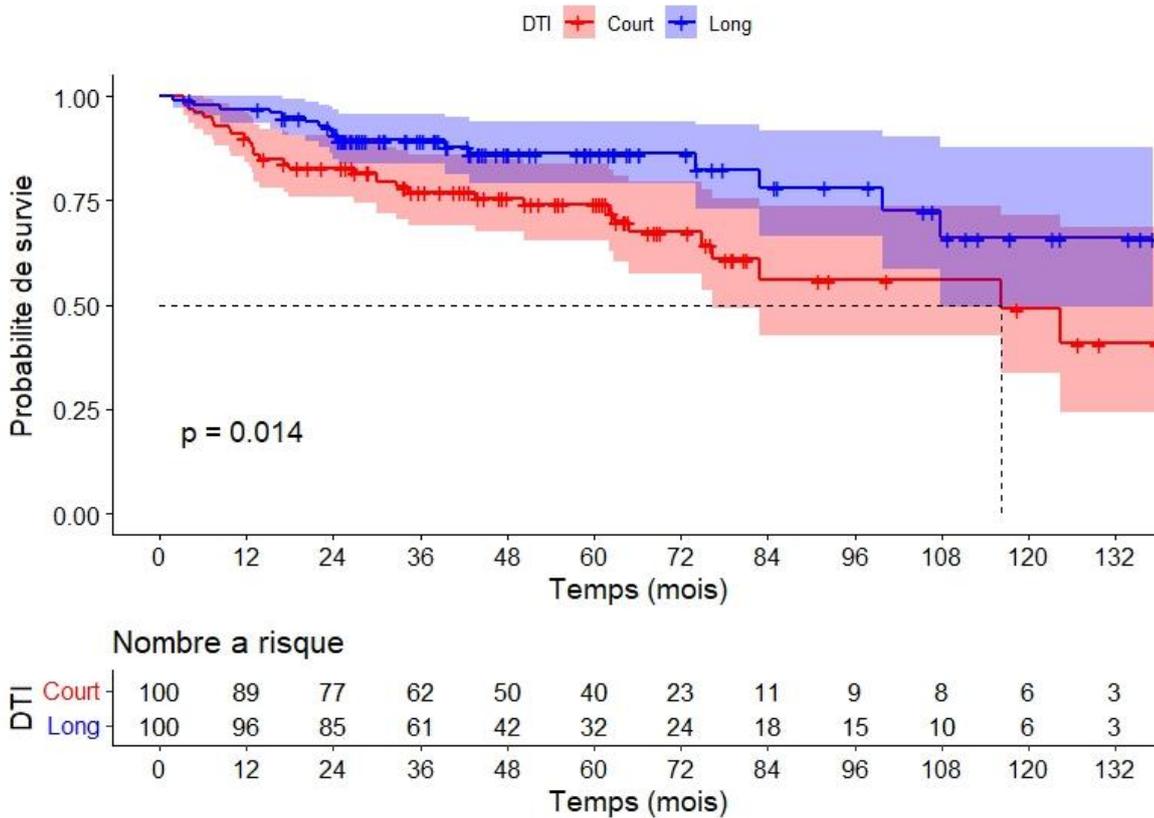


Figure 7 : Courbes de SG selon le bras DTI court ou long dans la population matchée en NNM.

### **Analyse entre le parcours lymphome et le bras Historique :**

Nous avons comparé les patients pris en charge dans le parcours lymphome par rapport aux patients pris en charge dans le bras Historique. Les caractéristiques initiales sont décrites dans le *tableau 4*. Le taux de LDH était plus souvent élevé dans le bras parcours lymphome (57 vs 43%,  $p=0.023$ ) et il y avait plus d'envahissements médullaires (26 vs 12%,  $p=0.026$ ). Il n'y avait pas de différence significative en âges, en stades, en *PS* ni en termes d'atteintes extra-nodales. Il y avait plus de formes non-GC dans le bras parcours lymphome (39 vs 13%,  $p=0.0017$ ). Les scores IPI et CNS-IPI n'étaient pas significativement différents entre les deux bras. En moyenne, les patients dans le bras parcours lymphomes recevaient 6.13 cycles de R-CHOP contre 6.57 dans le bras Historique ( $p=0.014$ ). Il y avait moins de traitement à visée neurologique dans le bras parcours lymphome que le bras Historique (30 vs 55%,  $p<0.0001$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de réponse au traitement ni en nombre de rechutes. Du fait de la mise en place plus récente du parcours lymphome, le suivi médian était significativement plus court dans ce bras que dans le bras Historique (37 vs 77 mois,  $p<0.0001$ ). Le DTI médian était significativement plus court dans le bras parcours lymphome (36 vs 42 jours,  $p=0.019$ ). La SSP et la SG n'étaient pas significativement différentes entre le bras parcours lymphome et le bras Historique (SSP à 24 mois 73% (IC95% 67 – 79%) vs 80% (72 – 88%),  $p=0.099$ , SG à 24 mois 84 (79 – 89%) vs 87% (80 – 94%),  $p=0.10$ , *Figure 8 et 9*). Sur la population matchée en NNM, les résultats en survie sont comparables (*Figure S6*). Les délais de prise en charge entre la première consultation et la fin du traitement de première ligne sont décrits dans le *tableau 5*. Il existait une différence significative entre le bras parcours lymphome et le bras Historique sur le délai consultation – RCP (16 vs 14 jours,  $p=0.038$ ) sans différence sur le délai consultation – J1 R-CHOP (27 vs 28 jours,  $p=0.97$ ), du fait d'un délai RCP – J1 R-CHOP plus court dans le bras parcours lymphome (8 vs 12 jours,  $p=0.018$ ). Il y avait également une différence sur le délai consultation – biopsie entre les deux bras (14 vs 20 jours,  $p=0.0002$ ).

	<b>Historique</b> N = 100	<b>Parcours lymphome</b> N = 237	<b>Population globale</b> N = 337	<b>p-value</b>
DTI médian (jours)	42 (26 – 64)	36 (24 – 49)	39 (24 – 52)	<b>0-019</b>
Age (années)	64 (56 – 72)	65 (58 – 72)	65 (57 – 72)	0-16
Sexe				0-21
Féminin	39 (39%)	110 (46%)	149 (44%)	
Masculin	61 (61%)	127 (54%)	188 (56%)	
HTA	33 (33%)	97 (41%)	130 (39%)	0-17
Maladie cardiovasculaire	16 (16%)	43 (18%)	59 (18%)	0-64
Diabète	11 (11%)	30 (13%)	41 (12%)	0-67
Tabagisme				0-86
Oui	64 (77%)	139 (78%)	203 (78%)	
Non	19 (23%)	39 (22%)	58 (22%)	
Inconnu	17	59	76	
Insuffisance rénale chronique	5 (5-0%)	10 (4-2%)	15 (4-5%)	0-78
DFG médian (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	90 (73 – 90)	88 (73 – 90)	89 (73 – 90)	0-48
Fonction hépatique				0-25
Normale	86 (86%)	213 (90%)	299 (89%)	
Anormale	14 (14%)	23 (9-7%)	37 (11%)	
Inconnue	0	1	1	
Antécédent de transplantation d'organe	2 (2-0%)	2 (0-8%)	4 (1-2%)	0-59
Immunodépression	4 (4-0%)	12 (5-1%)	16 (4-7%)	0-79
Antécédent de néoplasie solide	8 (8-0%)	35 (15%)	43 (13%)	0-089
Antécédent de lymphome indolent	16 (16%)	31 (13%)	47 (14%)	0-48
Histologie				0-18
LBDGC	88 (88%)	205 (86%)	293 (87%)	
LF3B	1 (1-0%)	5 (2-1%)	6 (1-8%)	
LZG	0 (0%)	2 (0-8%)	2 (0-6%)	
LBHG	3 (3-0%)	17 (7-2%)	20 (5-9%)	
LBPM	3 (3-0%)	5 (2-1%)	8 (2-4%)	
LBRTH	5 (5-0%)	3 (1-3%)	8 (2-4%)	
Algorithme de Hans				<b>0-0017</b>
GC	34 (87%)	131 (60%)	165 (64%)	
Non-GC	5 (13%)	86 (39%)	91 (35%)	
Inclassable	0 (0%)	1 (0-5%)	1 (0-4%)	
Inconnu	61	19	80	
<i>Performans status</i>				0-87
0 - 1	83 (83%)	195 (82%)	278 (82%)	
>= 2	17 (17%)	42 (18%)	59 (18%)	
Stade				0-84
I/II	36 (36%)	88 (37%)	124 (37%)	
III/IV	64 (64%)	149 (63%)	213 (63%)	
LDH > LSN	43 (43%)	134 (57%)	177 (53%)	<b>0-023</b>
Atteinte extra-nodale	34 (34%)	88 (37%)	122 (36%)	0-58
Envahissement médullaire				<b>0-026</b>
Oui	9 (12%)	23 (26%)	32 (20%)	
Non	66 (88%)	66 (74%)	132 (80%)	
Inconnu	25	148	173	

Atteinte neurologie centrale	5 (5.0%)	10 (4.2%)	15 (4.5%)	0.78
Masse bulky (>7 cm)	32 (32%)	96 (41%)	128 (38%)	0.14
Score IPI				0.32
Haut	23 (23%)	64 (27%)	87 (26%)	
Int-haut	15 (15%)	51 (22%)	66 (20%)	
Int-faible	25 (25%)	52 (22%)	77 (23%)	
Faible	37 (37%)	70 (30%)	107 (32%)	
Score CNS-IPI				0.27
Haut	23 (23%)	71 (30%)	94 (28%)	
Intermédiaire	40 (40%)	97 (41%)	137 (41%)	
Faible	37 (37%)	69 (29%)	106 (31%)	
Nombre de cycles de R-CHOP administrées	6.57 (1.44)	6.13 (1.55)	6.26 (1.53)	<b>0.014</b>
Traitement à visée neurologique	55 (55%)	72 (30%)	127 (38%)	<b>&lt;0.0001</b>
Préphase	14 (14%)	34 (14%)	48 (14%)	0.93
Réponse thérapeutique				0.54
RC	84 (85%)	181 (79%)	265 (81%)	
RP	9 (9.1%)	29 (13%)	38 (12%)	
MS	3 (3.0%)	5 (2.2%)	8 (2.4%)	
Progression	3 (3.0%)	13 (5.7%)	16 (4.9%)	
Inconnue	1	9	10	
Réponse globale	93 (94%)	210 (92%)	303 (93%)	0.56
Rechute	30 (30%)	64 (27%)	94 (28%)	0.58
Systémique	26 (87%)	56 (88%)	82 (87%)	>0.99
Neurologique	7 (23%)	11 (17%)	18 (19%)	0.48
Suivi médian (mois)	77 (42 – 107)	37 (25 – 58)	44 (26 – 66)	<b>&lt;0.0001</b>

Tableau 4 : Caractéristiques initiales des patients dans les bras Historique et bras Parcours Lymphome. Valeurs représentées sous la forme nombre (pourcentage), médiane (1<sup>e</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile) ou sous la forme moyenne (écart-type). DFG : débit de filtration glomérulaire, LSN : limite supérieure de la normale, Int : intermédiaire, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable.

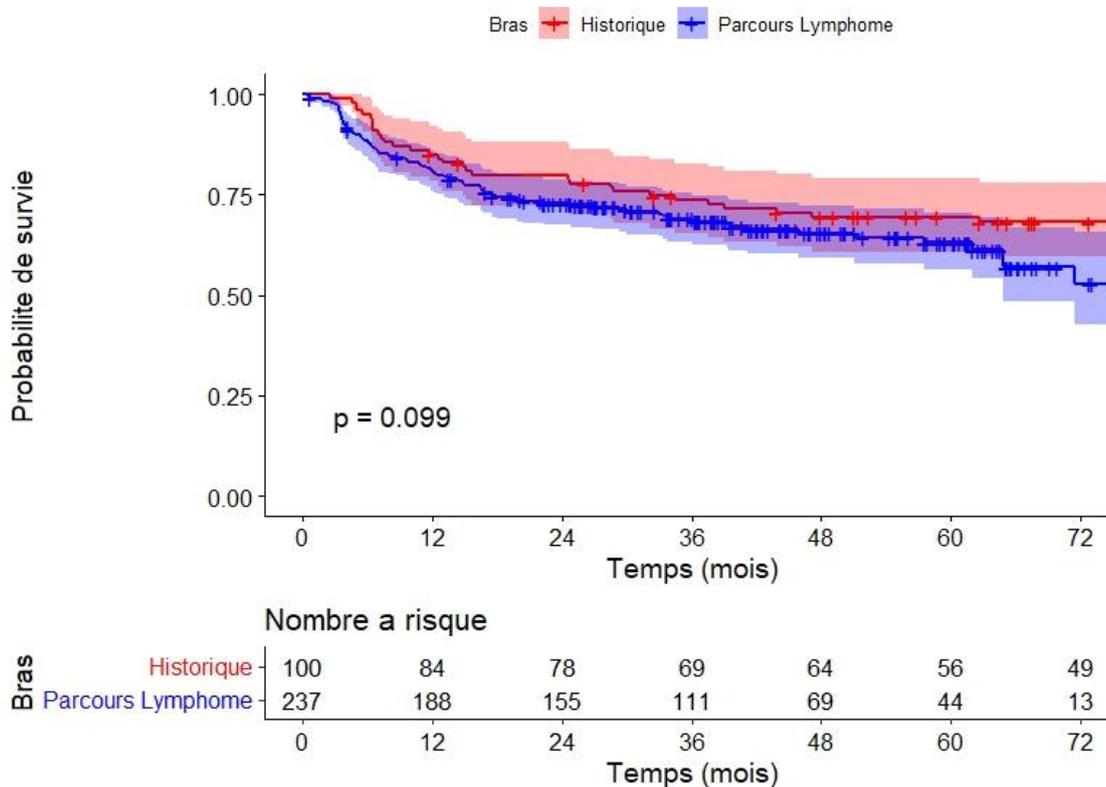


Figure 8 : Courbes de SSP selon le bras Historique ou Parcours lymphome.

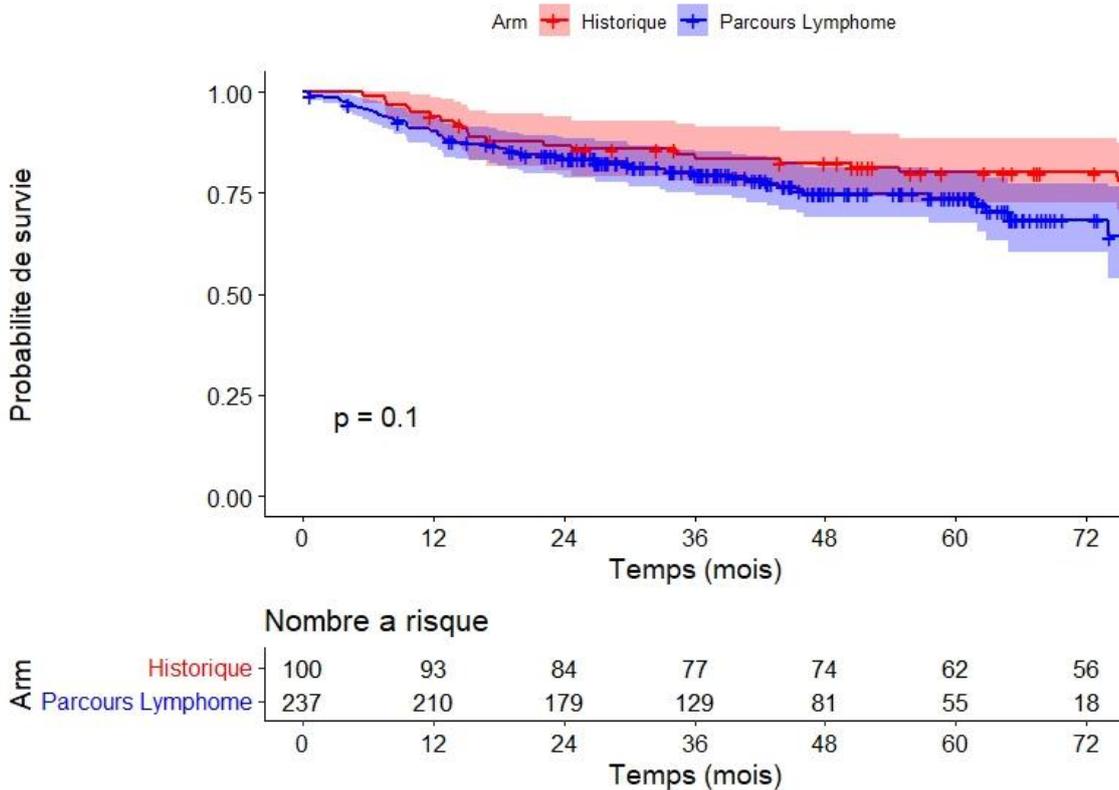


Figure 9 : Courbes de SG selon le bras Historique ou Parcours lymphome.

Délais de prise en charge (en jours)	Historique N = 100	Parcours Lymphome N = 237	Population globale N = 337	p-value
Appel - Première consultation Inconnu	- 100	5 (3 – 11) 26	5 (3 – 11) 126	
Consultation - cardiologue Inconnu	5 (-3 – 28) 37	8 (3 – 16) 11	7 (2 – 17) 48	0.54
Consultation - biopsie Inconnu	-20 (-30 – -11) 4	-14 (-21 – 4) 0	-15 (-23 – 0) 4	<b>0.0002</b>
Biopsie – résultats anatomopathologiques Inconnu	9.0 (7.0 – 18.0) 53	10.0 (7.0 – 13.0) 22	10.0 (7.0 – 14.0) 75	0.28
Consultation - imagerie Inconnu	7 (-2 – 14) 1	7 (0 – 13) 0	7 (-1 – 13) 1	>0.99
Consultation - J1 R-CHOP Inconnu	28 (18 – 44) 12	27 (17 – 41) 4	27 (17 – 41) 16	0.97
RCP - J1 R-CHOP Inconnu	14 (5 – 27) 12	16 (8 – 29) 4	15 (8 – 29) 16	<b>0.038</b>
RCP - J1 R-CHOP Inconnu	12 (5 – 22) 12	8 (1 – 15) 4	8 (2 – 19) 16	<b>0.018</b>
Première consultation – consultation de fin de traitement Inconnu	210 (184 – 247) 1	199 (175 – 228) 8	202 (176 – 233) 9	<b>0.0074</b>

Tableau 5 : Délais médian de prise en charge selon le bras Historique ou le bras Parcours Lymphome. Délais notés sous la forme médiane (1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>er</sup> quartile).

## Discussion

Nous n'avons pas détecté de bénéfice à un DTI court dans notre population de patients atteints de LBGC non hospitalisés au début du traitement. Au contraire, un DTI court était associé à une moins bonne SSP et SG.

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Maurer *et al.* montraient sur deux cohortes de grandes tailles, une association entre DTI court et score IPI plus élevé.(80) Dans leur étude, il existait une association entre DTI court et moins bonne SSE, indépendamment de l'IPI. D'autres séries rétrospectives ont montré une association entre DTI court et une moins bonne SSP et SG.(62,83) Ces séries n'excluaient pas les patients nécessitant un traitement urgent, ce qui aurait pu expliquer en partie l'association DTI court et moins bonne survie. Nous avons exclu les patients hospitalisés en considérant l'hospitalisation au début du traitement comme un témoin d'une urgence liée au lymphome et une indication à un traitement urgent. Malgré ce critère d'exclusion, les patients ayant un DTI court avaient un score IPI plus élevé, témoignant d'une maladie plus agressive. Nous n'avons pas étudié le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le début de la prise en charge hématologique, du fait des difficultés à dater précisément l'apparition des symptômes. Il est possible que ce délai début des symptômes – traitement soit un meilleur reflet du retard diagnostique et associé à une moins bonne survie. Ces patients se présentant tardivement pourraient avoir un DTI plus court, reflétant la volonté d'une prise en charge rapide, mais garderaient un pronostic plus péjoratif. Ainsi, l'exclusion des patients hospitalisés au début du traitement est possiblement un critère insuffisamment sensible et spécifique pour identifier les patients présentant une urgence thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons défini le DTI comme le délai entre la biopsie ayant permis le diagnostic de LBGC et le premier jour du R-CHOP. Cette définition du DTI est la plus utilisée dans la littérature.(80–83) Définir le DTI comme le délai entre les résultats de la biopsie et le début du traitement permettrait de s'affranchir des délais liés aux relectures anatomopathologiques en cas de diagnostic difficile. Une autre définition du DTI pourrait être le délai entre la première consultation en hématologie et le début du traitement. Cette définition serait un meilleur reflet de la capacité d'un parcours de soins dédié à prendre en charge rapidement les patients atteints de LBGC. L'avantage de définir le DTI comme le délai entre la biopsie et le début du traitement, est d'avoir un reflet général de l'ensemble de la démarche du diagnostic au traitement.

En analyse de sous-groupe, seul le sous-groupe des patients bénéficiant d'une préphase montrait un avantage à un DTI court en SSP. Il existe peu de données sur la place d'une préphase avant le traitement par immunochimiothérapie chez les patients atteints de LBGC dans la littérature. Le rôle de la préphase dans les lymphomes de Burkitt et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) est bien connu.(94–96) Concernant les LBGC, un premier essai allemand recommandait une préphase par corticoïdes et vincristine dans une population de patients âgés de plus de 60 ans, recevant un traitement par CHO(E)P-14 ou 21 pour un lymphome agressif (dont 71,1% de LBDGC).(97) Cette préphase était justifiée par un excès de décès d'origine toxique lors des deux premiers cycles d'immunochimiothérapie.(98) Deux essais ont confirmé le bénéfice d'une préphase chez des patients âgés en diminuant « l'effet de premier cycle » et la mortalité précoce d'origine toxique.(99,100) En 2015, une équipe chinoise a rapporté une série rétrospective de 54 patients atteints de LBDGC gastriques.(101) Ils comparaient l'efficacité et la tolérance d'une préphase comprenant de la vincristine et du cyclophosphamide à faible dose avant 4 à 6 cycles de chimiothérapie à doses conventionnelles (n=28) par rapport à 4 à 6 cycles de chimiothérapie sans préphase (n=26). L'addition d'une préphase diminuait significativement le nombre d'hémorragies ou perforations gastriques (0 vs 15.4%, p=0.047) et améliorait le taux de RC en fin de traitement (78.6 vs 46.2%, p=0.023) et la SSP à 5 ans (63 vs 31%, p=0.021).

Du fait de ce bénéfice sur le *PS* et la tolérance du premier cycle de chimiothérapie, la préphase est devenue systématique chez les patients âgés de plus de 80 ans dans les derniers essais randomisés du LYSA.(51,99)

Chez des patients plus jeunes, un unique essai prospectif non randomisé a comparé l'adjonction d'une préphase contenant des corticoïdes et de la vincristine avant un traitement par CHOP avec ou sans Rituximab chez des patients atteints de LBDGC de plus de 18 ans.(102) Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les deux groupes à l'exception du score IPI qui était plus souvent élevé dans la cohorte préphase. Les patients bénéficiant d'une préphase avait une amélioration de leur *PS* entre le début de la préphase et le début du (R)-CHOP (*PS* 0-1, 92 vs 36%). Il y avait aussi une moindre incidence de neutropénies de grade 3/4 (26 vs 54%, p=0.004) et de neutropénies fébriles sur les 30 jours suivant le début du (R)-CHOP dans le bras préphase par rapport au bras sans préphase (16 vs 34%, p=0.037). A notre connaissance, ces données n'ont jamais été confirmées dans un essai randomisé mais mettent en lumière un possible rôle d'une préphase avant le traitement par immunochimiothérapie y compris chez des patients jeunes.

Dans notre étude, les patients bénéficiant d'une préphase rapidement après le diagnostic (DTI court) avait un meilleur taux de RC, une meilleure SSP et une tendance à une meilleure SG. Bien que nous n'ayons pas accès aux indications ayant motivé l'ajout d'une préphase avant

le traitement par R-CHOP, ces résultats sont en faveur d'un bénéfice à initier rapidement un traitement chez ces patients. Ce bénéfice pourrait être expliqué par un effet « stabilisateur » de la préphase. En effet, les patients recevant une préphase avaient plus de marqueurs de mauvais pronostics que ceux ne recevant pas de préphase dans notre étude. La préphase pourrait apporter un bénéfice en contrôlant la maladie quand elle est réalisée rapidement, chez des patients présentant un LBGC avec une atteinte disséminée, un PS et un taux de LDH élevé, au moins deux atteintes extra-nodales et/ou une masse bulky.

Ces données restent à confirmer de même que le type de préphase à délivrer. Historiquement, la préphase comportait une corticothérapie pendant 7 jours associée à une dose unique de vincristine de 1mg. Récemment, une étude simple bras a montré des résultats intéressants avec une préphase comportant du Rituximab associé à une corticothérapie.(103) Cette association *chemo-free* chez des patients âgés de 65 à 87 ans, était bien supportée avec un seul décès précoce d'origine toxique (3%). Quatre-vingt-onze pourcents des patients étaient traités par R-CHOP au décours de la préphase. La SSP et la SG à 5 ans étaient de 81% (IC95% 69 – 96%). Ces survies sont bien supérieures aux données de la littérature dans une population comparable.(104) Dans notre étude, la majorité des préphases comportait une association de cyclophosphamide, vincristine et prednisone (CVP) avec ou sans Rituximab (CVP 42%, R-CVP 44%, *Tableau S4*). Ce choix du CVP comme préphase repose sur l'excellente efficacité et tolérance du CVP dans le protocole intensif français des lymphomes de Burkitt.(95,105) A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature comparant les différents types de préphase.

Dans notre étude, nous avons utilisé un score de propension afin d'approcher une randomisation entre DTI court et long en rapprochant les deux groupes sur les principales variables pronostiques. En NNM, nous avons retrouvé des résultats similaires à ceux en population globale alors qu'en IPTW, il n'y avait pas de différence significative en survie entre les deux bras. Cette discordance dans les résultats est probablement liée à une perte de puissance dans la pseudo-population en IPTW. Même si les essais randomisés restent le gold-standard, les études observationnelles, notamment rétrospectives, gardent une place majeure en recherche médicale. La méthode du score de propension permet d'équilibrer les caractéristiques initiales entre les patients traités et non traités de manière plus performante que les autres méthodes d'appariement ou de stratification.(106) La discordance des résultats entre le matching en NNM et en IPTW limite l'interprétation des résultats. Cependant, la moins bonne survie dans le bras DTI court en NNM est en faveur d'un impact pronostique négatif d'un DTI court, indépendamment de l'IPI.

Tous les patients inclus dans notre étude recevaient un traitement par R-CHOP. Dans les principales études portant sur le DTI, le type d'immunochimiothérapie employée est soit hétérogène, soit non précisé.(80,82,83) Cette variabilité dans les traitements reçus est une source potentielle de biais, que nous avons éliminé en excluant les traitements autres que le R-CHOP.

Une autre force de notre étude est d'avoir étudié le rôle d'un parcours de soins dédié à la prise en charge des hémopathies lymphoïdes et notamment des LBGC. Les patients pris en charge dans le cadre du parcours lymphome présentaient des maladies plus graves que les patients du bras Historique, sans différence en SSP ni en SG. Le DTI était significativement plus court, indépendamment des variables de l'IPI comme montré sur la population matchée en NNM. Il existait une différence en nombre de cycles de R-CHOP administrés, expliquée par les résultats d'essais de phase 3 ayant montré l'absence de supériorité de 8 par rapport à 6 cycles de R-CHOP.(35,36,100) De même, la moindre utilisation de traitement à visée neurologique (méthotrexate haute dose ou injections intrathécales) repose sur la publication récente d'études remettant en cause le rôle de la prophylaxie neuroméningée.(107–109) Malgré ces différences dans le traitement, nous n'avons pas détecté de différence en termes de réponse, de survie ou de localisations neuroméningées à la rechute. Nous n'avons pas étudié les évènements indésirables et les hospitalisations liées au traitement. Il est possible qu'un parcours de soins dédié permette une diminution de ces évènements du fait d'une prise en charge plus rapide et coordonnée.

Le principal bénéfice de notre parcours de soins réside dans le délai médian entre les résultats de la biopsie et la première consultation en hématologie. Ce délai médian était 7 jours plus court dans le bras parcours lymphome. L'absence de résultats anatomopathologiques lors de la première consultation en hématologie était le seul facteur prédicteur d'un retard de traitement de plus de 4 semaines dans une série canadienne (OR=8.25, p=0.01).(79) Dans notre étude, la survenue de la consultation en hématologie rapidement après la biopsie diagnostique peut expliquer en partie le DTI médian plus court dans le bras parcours lymphome.

Il existe des limites à notre étude. Le caractère rétrospectif limite l'extrapolation des résultats, de même qu'un biais de type effet-centre. Une autre limite possible réside dans le choix du bras comparateur. En effet, les LBGC étant des lymphomes agressifs, le diagnostic ainsi que le traitement se font dans des délais courts dès la suspicion diagnostique. Contrairement aux néoplasies solides, où les délais de prise en charge peuvent être longs (Délai moyen entre la première consultation et le début du traitement de 27 à 237 jours(110)), des délais relativement courts en hématologie pourraient masquer un effet positif d'un DTI court. Dans

notre série, 80% des patients avaient un DTI inférieur à 8 semaines. Ce délai est comparable à une autre série en vie réelle et apparait favorable par rapport aux délais observés en oncologie solide.(83,111)

Pour conclure, nous n'avons pas détecté de bénéfice à un DTI court dans une population de patients adultes traités par R-CHOP pour un LBGC et non hospitalisés à la phase initiale du traitement. Au contraire, un DTI court était un marqueur indépendant de maladie agressive, associée à un taux de RC plus faible et à une SSP et une SG plus courtes. En analyse de sous-groupe, seuls les patients recevant une préphase semble bénéficier d'un DTI court, associé à un taux de RC et à une SSP significativement plus élevés. Nous avons également étudié le rôle d'un parcours de soins dédié à la prise en charge des LBGC, sans détecter de différence significative en taux de réponse ou en survie.

## Bibliographie

1. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022;128(24):4251-84.
2. 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. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
3. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 6 févr 2014;123(6):837-42.
4. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 21 sept 2016.
5. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):987-94.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 14 nov 2006;109(5):1857-61.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.
8. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1229-53.
9. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 1 sept 2022;140(9):955-70.
10. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 11 avr 2013;368(15):1408-16.
11. Camus V, Rossi C, Sesques P, Lequesne J, Tonnelet D, Haioun C, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv*. 7 oct 2021;5(19):3862-72.
12. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, Villa D, Gerrie AS, Scott DW, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 10 déc 2020;136(24):2803-11.

13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
14. Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, Molina T, Ribrag V, Thieblemont C, et al. T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphomas and Classical Diffuse Large B-Cell Lymphomas Have Similar Outcome After Chemotherapy: A Matched-Control Analysis. *J Clin Oncol*. avr 2003;21(7):1271-7.
15. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology*. 10 déc 2021;2021(1):157-63.
16. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 janv 2019;37(3):190-201.
17. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesquieres H, Favre S, Bouabdallah K, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol*. 2021;96(3):302-11.
18. Leppä S, Jørgensen J, Tierens A, Meriranta L, Østlie I, de Nully Brown P, et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Adv*. 7 mai 2020;4(9):1906-15.
19. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 1 déc 2018;5(12):e609-17.
20. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood*. 1 sept 2022;140(9):943-54.
21. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, Camphausen K, Shovlin M, Steinberg SM, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*. 4 sept 2014;124(10):1563-9.
22. Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;174(3):345-50.
23. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. févr 2000;403(6769):503-11.
24. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 1 janv 2004;103(1):275-82.
25. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. mai 2018;24(5):679-90.
26. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 12 avr 2018;378(15):1396-407.

27. Tilly H, Silva MG da, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 sept 2015;26:v116-25.
28. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 1 mai 2006;7(5):379-91.
29. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 24 janv 2002;346(4):235-42.
30. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 26 nov 2011;378(9806):1858-67.
31. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 août 2017;18(8):1076-88.
32. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 1 déc 2012;13(12):1250-9.
33. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M, Altmann B, Glass B, Haenel M, et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1 avr 2021;8(4):e267-77.
34. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, 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*. 20 juill 2019;37(21):1790-9.
35. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. nov 2017;35(31):3529-37.
36. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, 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 J Hematol Oncol*. déc 2020;13(1):1-9.
37. Le Gouill S, Ghesquières H, Oberic L, Morschhauser F, Tilly H, Ribrag V, et al. Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood*. 29 avr 2021;137(17):2307-20.
38. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S, Hänel M, Held G, Schmitz N, et al. Optimization of Rituximab for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (II):

Extended Rituximab Exposure Time in the SMARTE-R-CHOP-14 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 17 nov 2014.

39. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeinalova S, Poeschel V, Hänel M, Held G, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(9):1800-6.
40. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, D'Amore FA, Koene HR, de Jongh E, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol.* 10 oct 2020;38(29):3377-87.
41. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 avr 2021;39(12):1317-28.
42. Davies A, Cummin TE, Barrans S, Maishman T, Mamot C, Novak U, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 mai 2019;20(5):649-62.
43. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15):1285-95.
44. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, et al. Lenalidomide Combined With R-CHOP Overcomes Negative Prognostic Impact of Non-Germinal Center B-Cell Phenotype in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol.* 20 janv 2015;33(3):251-7.
45. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami G, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 juin 2014;15(7):730-7.
46. Davies AJ, Barrans S, Stanton L, Caddy J, Wilding S, Saunders G, et al. Differential Efficacy From the Addition of Bortezomib to R-CHOP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma According to the Molecular Subgroup in the REMoDL-B Study With a 5-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 20 mai 2023;41(15):2718-23.
47. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, Praxmarer M, Nawarawong W, Yehuda DB, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica.* 1 juill 2015;100(7):955-63.
48. Crump M, Leppä S, Fayad L, Lee JJ, Di Rocco A, Ogura M, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 juill 2016;34(21):2484-92.
49. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, Ikeda T, Vanazzi A, Hino M, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):707-14.

50. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, Casasnovas RO, Fruchart C, Morschhauser F, et al. Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. août 2017;35(22):2473-81.
51. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuillères P, Fabiani B, et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol*. 10 avr 2021;39(11):1203-13.
52. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 27 janv 2022;386(4):351-63.
53. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 15 août 2005;106(4):1376-81.
54. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 6 juill 2015.
55. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. FDG-PET–driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood*. 14 sept 2017;130(11):1315-26.
56. Schöder H, Polley MYC, Knopp MV, Hall N, Kostakoglu L, Zhang J, et al. Prognostic value of interim FDG-PET in diffuse large cell lymphoma: results from the CALGB 50303 Clinical Trial. *Blood*. 18 juin 2020;135(25):2224-34.
57. Desai SH, Pederson L, LaPlant B, Mwangi R, Maurer M, Young JR, et al. PET2 response associated with survival in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: results of two independent prospective cohorts. *Blood Cancer J*. 3 mai 2022;12(5):1-6.
58. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2024-34.
59. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. avr 2022;28(4):735-42.
60. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood*. 23 févr 2023;blood.2022018893.
61. Szafer-Glusman E, Liu J, Sinha A, Peale FV, Ray J, Horn C, et al. Evaluation of the effect of prospective biomarker testing on progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 21 mars 2021;62(4):999-1002.

62. Camus V, Dubois S, Jardin F, Tilly H. Prognostic impact of diagnosis to treatment interval (DTI) in diffuse large B-cell lymphoma patients: a real-life monocentric study. *Leuk Lymphoma*. 23 févr 2019;60(3):839-41.
63. Kane E, Howell D, Smith A, Crouch S, Burton C, Roman E, et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network. *Eur J Cancer*. juin 2017;78:53-60.
64. Hounsome L, Eyre TA, Ireland R, Hodson A, Walewska R, Ardeschna K, et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in patients older than 65 years: analysis of 3 year Real World data of practice patterns and outcomes in England. *Br J Cancer*. janv 2022;126(1):134-43.
65. Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, Greenslade M, Shelton J, Hiom S, et al. Routes to diagnosis for cancer – determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer*. oct 2012;107(8):1220-6.
66. Weithorn D, Arientyl V, Solsky I, Umadat G, Levine R, Rapkin B, et al. Diagnosis Setting and Colorectal Cancer Outcomes: The Impact of Cancer Diagnosis in the Emergency Department. *J Surg Res*. nov 2020;255:164-71.
67. McPhail S, Swann R, Johnson SA, Barclay ME, Elkader HA, Alvi R, et al. Risk factors and prognostic implications of diagnosis of cancer within 30 days after an emergency hospital admission (emergency presentation): an International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) population-based study. *Lancet Oncol*. 1 mai 2022;23(5):587-600.
68. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 4 nov 2020;371:m4087.
69. Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM, Brennan E, Nguyen S, Sterba KR, et al. Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 1 févr 2019;145(2):166-77.
70. Shen SC, Hung YC, Kung PT, Yang WH, Wang YH, Tsai WC. Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. août 2016;95(33):e4568.
71. Lapointe-Shaw L, Abushomar H, Chen XK, Gapanenko K, Taylor C, Krzyzanowska MK, et al. Care and Outcomes of Patients With Cancer Admitted to the Hospital on Weekends and Holidays: A Retrospective Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 juill 2016;14(7):867-74.
72. Mullangi S, Aviki EM, Chen Y, Robson M, Hershman DL. Factors Associated With Cancer Treatment Delay Among Patients Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 28 juill 2022;5(7):e2224296.
73. Llanos AAM, Ashrafi A, Ghosh N, Tsui J, Lin Y, Fong AJ, et al. Evaluation of Inequities in Cancer Treatment Delay or Discontinuation Following SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 13 janv 2023;6(1):e2251165.
74. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 1 avr 2014;38(4):460-8.

75. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 21 mai 2015;125(21):3246-52.
76. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. *J Oncol*. 2017;2017:9684909.
77. Howell D, Smith A, Appleton S, Bagguley T, Macleod U, Cook G, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival – findings from a UK population-based study. *Br J Haematol*. 2017;177(1):67-71.
78. Abel GA, Shelton J, Johnson S, Elliss-Brookes L, Lyratzopoulos G. Cancer-specific variation in emergency presentation by sex, age and deprivation across 27 common and rarer cancers. *Br J Cancer*. mars 2015;112(1):S129-36.
79. Nikonova A, Guirguis HR, Buckstein R, Cheung MC. Predictors of delay in diagnosis and treatment in diffuse large B-cell lymphoma and impact on survival. *Br J Haematol*. 2015;168(4):492-500.
80. Maurer MJ, Ghesquières H, Link BK, Jais JP, Habermann TM, Thompson CA, et al. Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 19 avr 2018.
81. Alig S, Macaulay CW, Kurtz DM, Dührsen U, Hüttmann A, Schmitz C, et al. Short Diagnosis-to-Treatment Interval Is Associated With Higher Circulating Tumor DNA Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 28 avr 2021.
82. Casan J, Ansell E, Davies A, Gilbertson M, Opat S. Short Diagnosis-to-Treatment Interval Is Associated with High Risk and Poor Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):414-5.
83. Blunt DN, Smyth L, Nagamuthu C, Gatov E, Croxford R, Mozessohn L, et al. Shorter Diagnosis-to-Treatment Interval in Diffuse Large B-Cell Lymphoma is Associated With Inferior Overall Survival in a Large, Population-Based Registry. *J Natl Compr Canc Netw*. 10 mars 2021;19(6):719-25.
84. Olszewski AJ, Ollila T, Reagan JL. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2018;181(4):495-504.
85. Hay K, Lee B, Goktepe O, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ, et al. Impact of time from diagnosis to initiation of curative chemotherapy on survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1 févr 2016;57(2):276-82.
86. Yoshida M, Nakaya Y, Shimizu K, Tatsumi N, Tsutsumi M, Fuseya H, et al. Importance of diagnosis-to-treatment interval in newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2 févr 2021;11(1):2837.
87. Roman Souza G, Kaur S, Boyle LD, Ananth S, Lucero KT, Al-Abayechi A, et al. The Impact of Time from Diagnosis to Initiation of Chemotherapy on Survival of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Veteran`s Health Administration. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):2061-2.
88. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>

89. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
90. Jensen H, Tørring ML, Olesen F, Overgaard J, Vedsted P. Cancer suspicion in general practice, urgent referral and time to diagnosis: a population-based GP survey and registry study. *BMC Cancer*. 30 août 2014;14:636.
91. Armitage JO. My Treatment Approach to Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc*. févr 2012;87(2):161-71.
92. Cancer Care Ontario [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Displaying Guidelines. Disponible sur: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/hematologic>
93. Zhao QY, Luo JC, Su Y, Zhang YJ, Tu GW, Luo Z. Propensity score matching with R: conventional methods and new features. *Ann Transl Med*. mai 2021;9(9):812.
94. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2016;27:v69-82.
95. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 11 juin 2016;387(10036):2402-11.
96. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 18 déc 2014;124(26):3870-9.
97. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 1 août 2004;104(3):634-41.
98. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 9 déc 2010;116(24):5103-10.
99. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol*. 1 janv 2017;4(1):e46-55.
100. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 1 févr 2008;9(2):105-16.
101. Cui Y, Li X, Sun Z, Leng C, Young K, Wu X, et al. Safety and efficacy of low-dose pre-phase before conventional-dose chemotherapy for ulcerative gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2 sept 2015;56(9):2613-8.
102. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu K G, D L, Jacob LA, M C SB, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2018;100(6):644-8.

103. Lin RJ, Owens CN, Drill E, Iannotta A, Oliveros M, Schick DL, et al. Prephase rituximab/prednisone therapy and aging-related, proinflammatory cytokine milieu in older, vulnerable patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(5):1144-52.
104. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 mai 2011;12(5):460-8.
105. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol - *Annals of Oncology*.
106. Amoah J, Stuart EA, Cosgrove SE, Harris AD, Han JH, Lautenbach E, et al. Comparing Propensity Score Methods Versus Traditional Regression Analysis for the Evaluation of Observational Data: A Case Study Evaluating the Treatment of Gram-Negative Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 mars 2020;71(9):e497-505.
107. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients - *ScienceDirect*.
108. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee JB, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv*. 21 avr 2021;5(8):2142-52.
109. 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*. 1 juill 2020;105(7):1914-24.
110. Helsper C (C. W), van Erp N (N. F), Peeters P (P. HM), de Wit N (N. J). Time to diagnosis and treatment for cancer patients in the Netherlands: Room for improvement? *Eur J Cancer*. 1 déc 2017;87:113-21.
111. Pérez G, Porta M, Borrell C, Casamitjana M, Bonfill X, Bolibar I, et al. Interval from diagnosis to treatment onset for six major cancers in Catalonia, Spain. *Cancer Detect Prev*. 1 janv 2008;32(3):267-75.

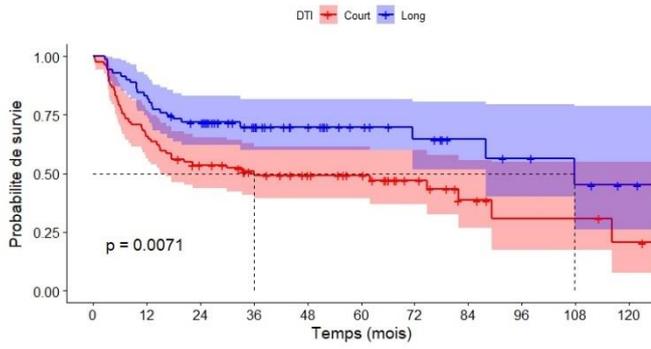
## Annexes

	Total N = 1194	Pourcentage (%)
Lymphome B à grandes cellules	454	38
Lymphome folliculaire	235	19,7
Lymphome de Hodgkin	164	13,7
Lymphome de la zone marginale	86	7,2
Lymphome à cellules du manteau	62	5,2
Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome lymphocytaire	60	5
Lymphome cérébral primitif	26	2,2
Lymphome T angio-immunoblastique	20	1,7
Lymphome anaplasique à grandes cellules	16	1,3
Lymphome T périphérique	15	1,3
Mycosis fungoïde/Syndrome de Sezary	13	1,1
Lymphome de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire	13	1,1
Lymphome lymphoplasmocytaire/maladie de Waldenström	9	0,8
Syndrome lymphoprolifératif sans précision	7	0,6
Lymphome de Burkitt	5	0,4
Lymphome T/NK type nasal	3	0,3
Lymphome T associé aux entéropathies	2	0,2
Lymphome T cutané	1	0,1
Lymphome plasmablastique HIV+	1	0,1
Lymphoprolifération post-transplantation polymorphe	1	0,1
Lymphome B diffus de la pulpe rouge splénique	1	0,1

Tableau S1 : Diagnostic anatomopathologique des hémopathies lymphoïdes prises en charge dans le parcours lymphome sur la période étudiée.

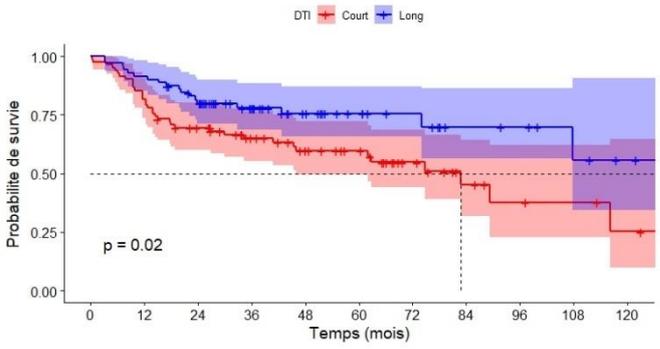
	DTI court N = 24	DTI long N = 23	Population globale N = 47	p-value
Lymphome folliculaire	13 (54%)	12 (52%)	25 (53%)	0.9
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	5 (21%)	3 (13%)	8 (17%)	
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire	2 (8%)	3 (13%)	5 (11%)	
Lymphome de la zone marginale	3 (12%)	4 (17%)	7 (15%)	
Lymphome folliculaire cutané	1 (5%)	0 (0%)	1 (2%)	
Lymphome lymphoplasmocytaire	0 (0%)	1 (5%)	1 (2%)	

Tableau S2 : Histologie des syndromes lymphoprolifératifs/lymphomes indolents précédant le diagnostic de LBGC.



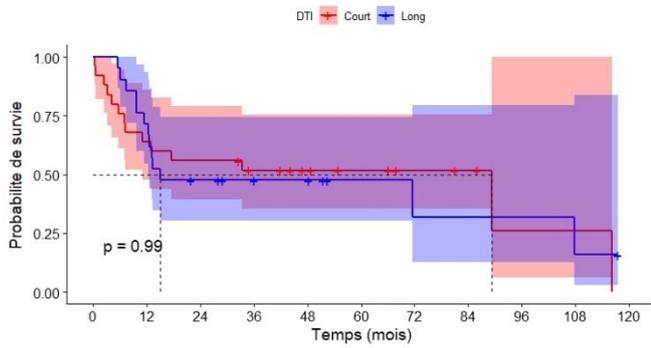
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
82	71									
54	59									
41	49									
33	35									
28	25									
23	16									
14	12									
7	8									
4	6									
4	4									
2	2									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



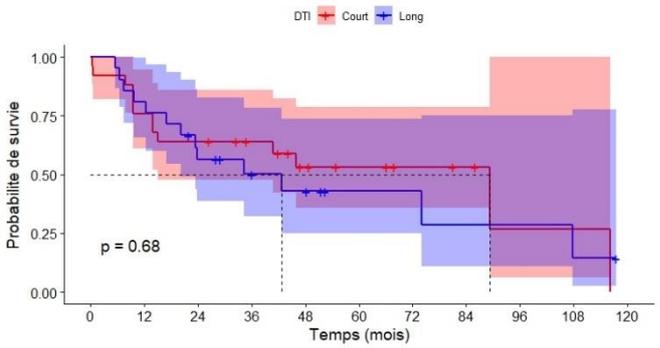
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
82	71									
67	65									
53	54									
40	38									
32	26									
26	17									
15	13									
8	8									
5	7									
4	4									
2	2									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



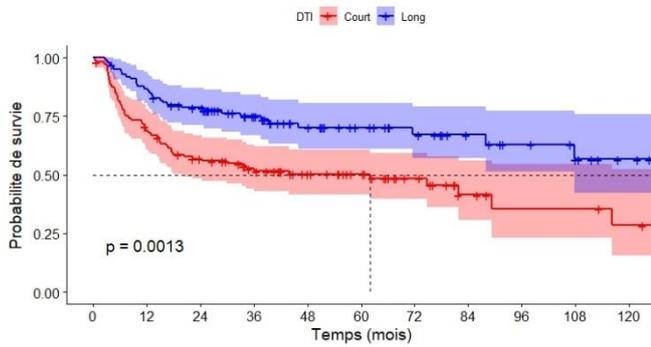
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
25	21									
16	15									
14	9									
11	7									
8	6									
6	3									
4	2									
3	2									
1	2									
1	1									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



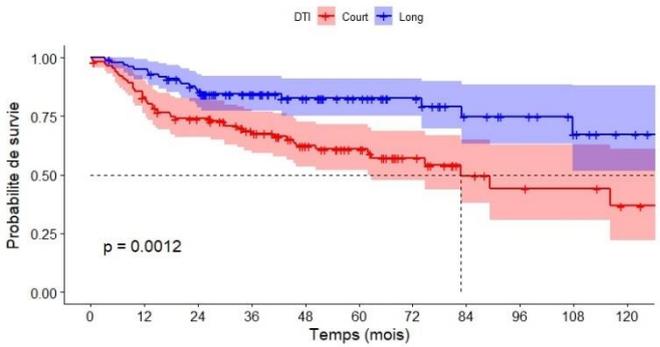
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
25	21									
19	17									
16	11									
13	8									
8	6									
6	3									
4	3									
3	2									
1	2									
1	1									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



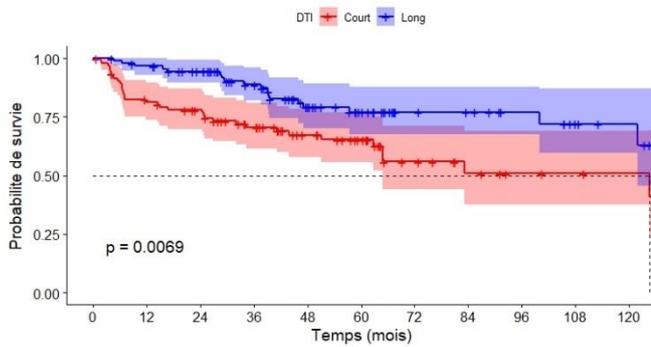
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
113	100									
76	86									
59	73									
48	54									
37	38									
29	28									
18	22									
9	16									
6	12									
6	9									
4	4									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



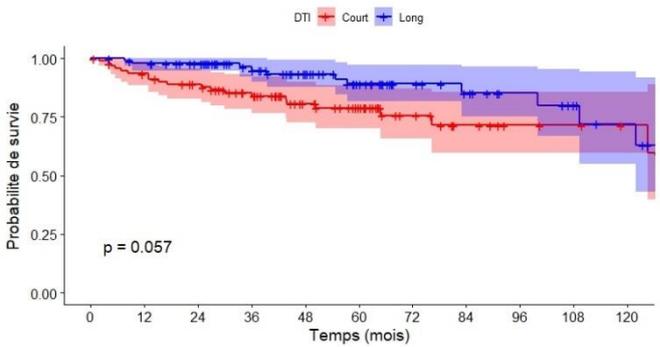
DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
113	100									
92	94									
77	79									
61	58									
45	43									
35	32									
20	25									
11	16									
8	13									
7	9									
4	4									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
93	91									
73	86									
66	77									
51	61									
36	44									
28	33									
15	21									
10	19									
7	15									
6	11									
5	8									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120



DTI

Nombre a risque										
DTI Court	DTI Long									
93	91									
84	87									
76	80									
63	65									
45	52									
35	39									
20	26									
13	21									
9	16									
8	12									
6	8									
0	0									
Temps (mois)										
0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120

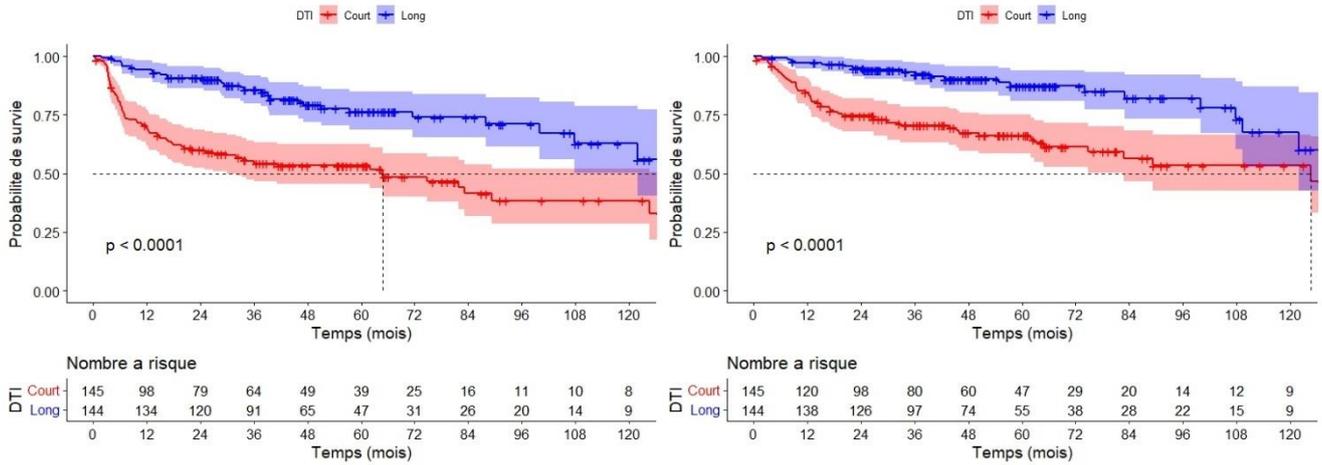


Figure S1 : Courbes de SSP (à gauche) et de SG (à droite) selon le DTI court ou long dans les sous-groupes d'intérêt. De haut en bas : IPI>=3, LDH>N et PS>=2, IPI 0-1, pas de préphase.

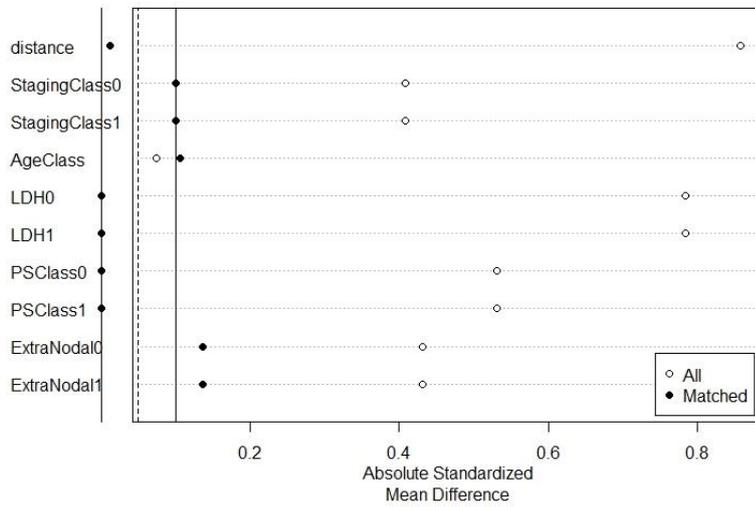


Figure S2 : Variation des valeurs absolues des différences de moyennes standardisées (SMD) entre la population avant et après matching en nearest neighbor matching (NNM).

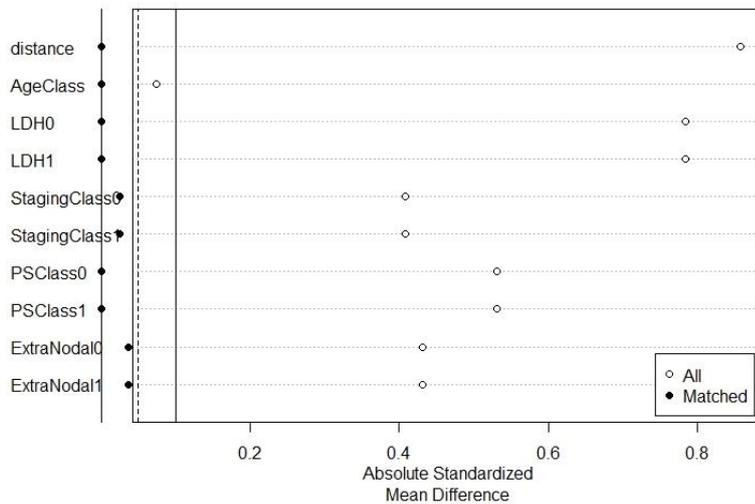


Figure S3 : Variation des valeurs absolues des différences de moyennes standardisées (SMD) entre la population d'origine et la pseudo-population créée par le matching en inverse probability of treatment weighting (IPTW).

	<b>DTI court</b> N = 177	<b>DTI long</b> N = 160	<b>Population globale</b> N = 337	<b>p-value</b>
DTI médian (jours)	30 (20 – 34)	52 (45 – 68)	39 (30 – 52)	<b>&lt;0.0001</b>
Age (années)	65 (57 – 75)	64 (56 – 71)	65 (57 – 74)	0.58
Sexe				<b>0.047</b>
Féminin	50 (28%)	73 (46%)	123 (37%)	
Masculin	127 (72%)	87 (54%)	214 (63%)	
HTA	58 (33%)	58 (36%)	116 (34%)	0.71
Maladie cardiovasculaire	54 (31%)	21 (13%)	75 (22%)	0.10
Diabète	15 (8.2%)	14 (8.8%)	29 (8.5%)	0.88
Tabagisme				0.18
Oui	19 (16%)	31 (25%)	50 (21%)	
Non	98 (84%)	95 (75%)	193 (79%)	
Inconnu	60	34	94	
Insuffisance rénale chronique	6 (3.3%)	6 (3.8%)	12 (3.5%)	0.83
DFG médian (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	88 (81 – 90)	89 (76 – 90)	88 (78 – 90)	0.88
Fonction hépatique				0.83
Normale	162 (92%)	148 (92%)	310 (92%)	
Anormale	15 (8.3%)	12 (7.5%)	27 (7.9%)	
Inconnue	0	0	0	
Antécédent de transplantation d'organe	0 (<0.1%)	2 (1.3%)	2 (0.6%)	<b>0.0010</b>
Immunodépression	3 (1.5%)	10 (6.2%)	13 (3.8%)	<b>0.026</b>
Antécédent de néoplasie solide	15 (8.7%)	20 (12%)	35 (11%)	0.34
Antécédent de lymphome indolent	34 (19%)	23 (14%)	57 (17%)	0.52
Histologie				0.21
LBDGC	160 (90%)	143 (89%)	303 (90%)	
LF3B	2 (1.4%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)	
LZG	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)	
LBHG	4 (2.4%)	9 (5.6%)	13 (3.9%)	
LBPM	8 (4.4%)	2 (1.3%)	10 (2.9%)	
LBRTH	1 (0.8%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)	
Algorithme de Hans				<b>0.010</b>
GC	124 (82%)	72 (62%)	196 (74%)	
Non-GC	26 (18%)	44 (38%)	70 (26%)	
Inclassable	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Inconnu	27	44	71	
Performans status				>0.99
0 - 1	160 (91%)	145 (91%)	305 (91%)	
>= 2	17 (9.4%)	15 (9.4%)	32 (9.4%)	
Stade				0.92
Localisé	86 (49%)	76 (48%)	162 (48%)	
Disséminé	91 (51%)	84 (52%)	175 (52%)	
LDH > LSN	59 (33%)	53 (33%)	112 (33%)	>0.99
Atteinte extra-nodale	49 (28%)	42 (26%)	91 (27%)	0.84
Envahissement médullaire				<b>0.015</b>
Oui	17 (16%)	2 (2.9%)	19 (11%)	
Non	89 (84%)	66 (97%)	155 (89%)	
Inconnu	71	92	163	
Atteinte neurologie centrale	7 (4.1%)	5 (3.1%)	12 (3.6%)	0.67
Masse bulky (>7 cm)	82 (47%)	49 (31%)	131 (39%)	0.17

Score IPI				0.94
Haut	24 (14%)	23 (14%)	47 (14%)	
Int-haut	33 (18%)	26 (16%)	59 (17%)	
Int-faible	40 (23%)	41 (26%)	81 (24%)	
Faible	81 (46%)	70 (44%)	151 (45%)	
Score CNS-IPI				0.92
Haut	30 (17%)	26 (16%)	56 (16%)	
Intermédiaire	67 (38%)	65 (41%)	132 (39%)	
Faible	81 (46%)	69 (43%)	150 (44%)	
Nombre de cycles de R-CHOP administrés	6.03 (1,53)	6.23 (1,42)	6.12 (1,48)	0.7
Traitement à visée neurologique	45 (25%)	53 (33%)	98 (29%)	0.33
Préphase	54 (30%)	5 (3.1%)	59 (17%)	<b>&lt;0.001</b>
Réponse thérapeutique				0.40
RC	137 (80%)	139 (88%)	276 (84%)	
RP	27 (16%)	13 (8.2%)	40 (12%)	
MS	3 (1%)	1 (0.6%)	4 (1%)	
Progression	5 (3%)	5 (3.2%)	10 (3%)	
Inconnue	6	2	8	
Réponse globale	163 (95%)	152 (96%)	315 (96%)	0.73
Rechute	37 (21%)	30 (19%)	67 (20%)	0.71
Systémique	33 (87%)	24 (80%)	57 (84%)	0.43
Neurologique	7 (20%)	7 (23%)	14 (21%)	0.73
Suivi médian (mois)	56 (34 – 64)	45 (27 – 68)	55 (28 – 66)	0.41

Tableau S3 : Caractéristiques initiales des patients dans les bras DTI court, DTI long et de la pseudo-population totale après matching en IPTW. Valeurs représentées sous la forme nombre (pourcentage), médiane (1<sup>e</sup> quartile – 3<sup>e</sup> quartile) ou sous la forme moyenne (écart-type). DFG : débit de filtration glomérulaire, LSN : limite supérieure de la normale, Int : intermédiaire, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable.

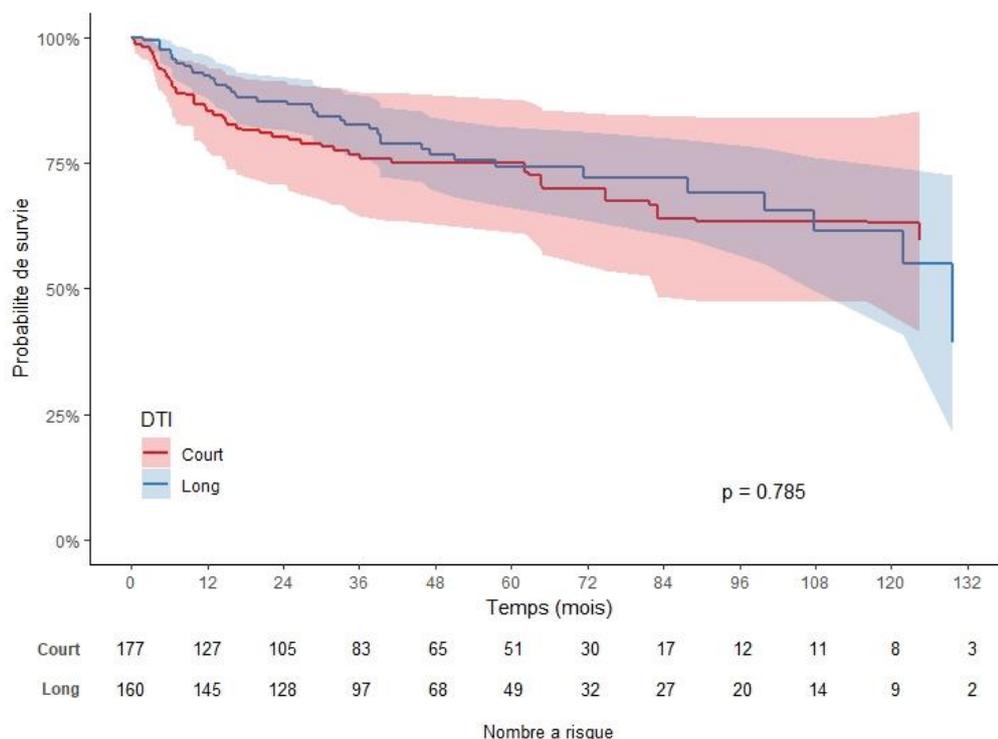


Figure S4 : Courbes de SSP selon le bras DTI court ou long dans la pseudo-population après matching en IPTW.

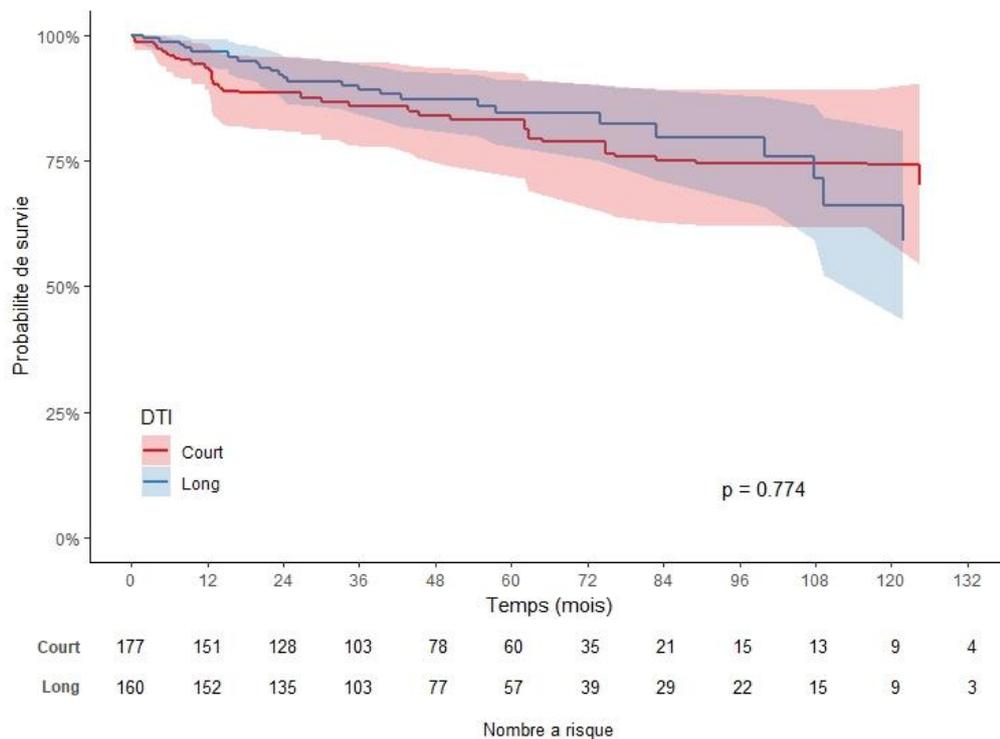


Figure S5 : Courbes de SG selon le bras DTI court ou long dans la pseudo-population après matching en IPTW.

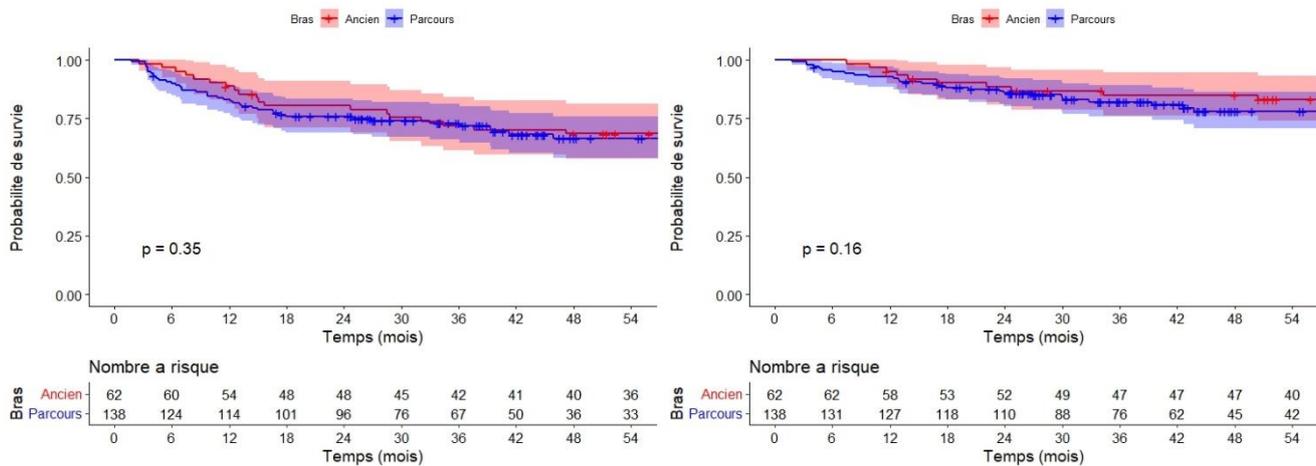


Figure S6 : Courbes de SSP (à gauche) et de SG (à droite) selon le bras Historique ou Parcours Lymphome dans la population matchée en NNM.

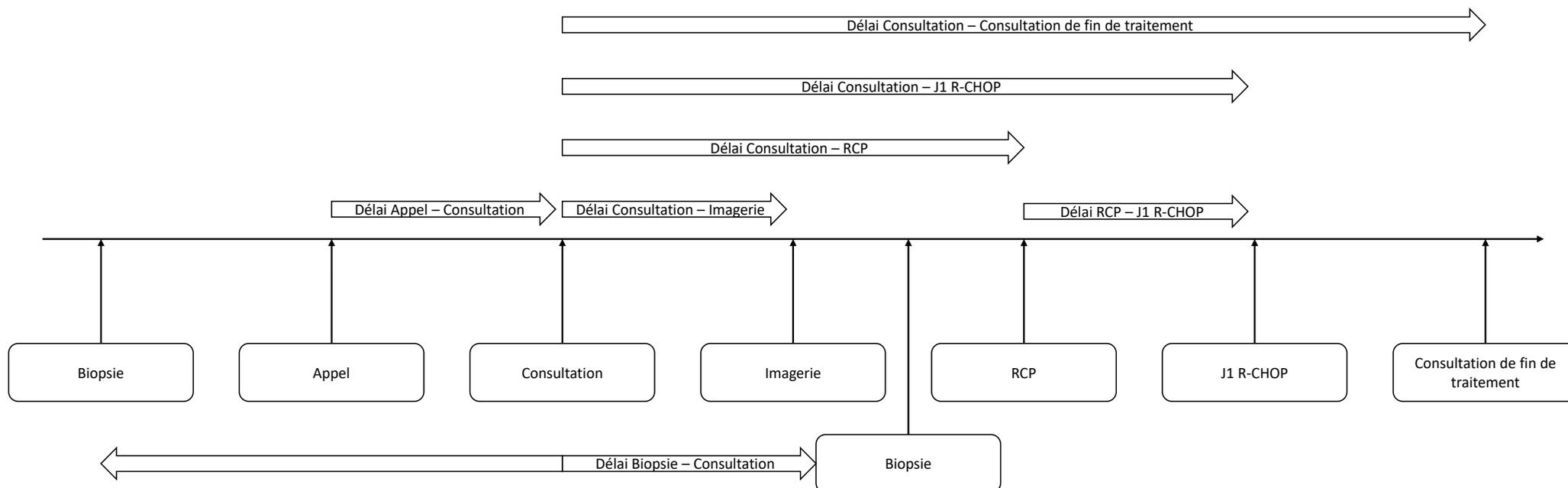


Figure S7 : Représentation graphique des différents délais notés dans le tableau 5. La flèche centrale représente le temps. Les écriteaux représentent les événements à un instant  $t$  et les larges flèches les intervalles de temps entre deux événements. La biopsie ayant lieu avant ou après la consultation, le délai Biopsie – Consultation peut être positif ou négatif.

Type de préphase	Nombres (Pourcentage)
R-CVP	21 (44%)
CVP	20 (42%)
CEP	1 (2%)
R-CP	5 (10%)
R-CEP	1 (2%)
Total	48

Tableau S4 : Type de préphase utilisée. R-CVP : Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, prednisone, CVP : Cyclophosphamide, Vincristine, prednisone, CEP : Cyclophosphamide, Etoposide, prednisone, R-CP : Rituximab, Cyclophosphamide, prednisone, R-CEP : Rituximab, Cyclophosphamide, Etoposide, prednisone

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Directeur de Thèse

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2023

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LAURENT Simon

**TITRE DE LA THESE : Rôle pronostique de l'intervalle entre le diagnostic et le traitement (DTI) sur la survie sans progression des lymphomes B à grandes cellules traité par R-CHOP en ambulatoire**

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

L'intervalle entre le diagnostic et le traitement (DTI) est un marqueur pronostic indépendant de l'IPI chez les patients atteints de lymphomes B à grandes cellules (LBGC). En oncologie solide, un allongement du DTI, reflet d'un retard de prise en charge, est associé à une moins bonne survie. A l'inverse, un DTI court est associé à un moins bon pronostic dans les LBGC et témoigne d'une urgence thérapeutique. Il n'existe pas de données centrées sur des patients ne nécessitant pas de prise en charge urgente et pouvant différer le traitement. L'initiation du traitement en hospitalisation est le reflet d'une urgence thérapeutique. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique afin d'évaluer si un raccourcissement du DTI chez des patients non hospitalisés permettait une amélioration du pronostic. Nous avons également étudié l'impact d'un parcours de soins dédié à la prise en charge des lymphomes. Sur les 337 patients inclus, le DTI médian était de 39 jours. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) étaient moins bonnes dans le bras DTI court (SSP médiane 81.8 mois, IC95% 62 – NA vs 129.7 mois, IC95% 107.8 – NA,  $p < 0.0001$ , SG médiane 116.2 mois, IC95% 82.8 – NA vs NA, IC95% 121.8 – NA,  $p = 0.00023$ ). Après matching à l'aide d'un score de propension, un DTI court était toujours associé à une moins bonne SSP (médiane 74.8 mois, IC95% 62.0 – NA vs 129.7 mois, IC95% 107.8 – NA,  $p = 0.014$ ). En analyse de sous-groupe, seuls les patients bénéficiant d'une préphase avaient une meilleure SSP dans le bras un DTI court (médiane 116.2 mois, IC95% NA – NA vs NA, IC95% 15.7 mois – NA,  $p = 0.038$ ). Concernant le rôle d'un parcours de soins, le DTI médian était plus court dans le bras parcours lymphome, sans différence en survie (DTI médian 36 vs 42 jours,  $p = 0.019$ , SSP à 24 mois 73% vs 80%, SG à 24 mois 84 vs 87%,  $p = 0.10$ ). Nous n'avons pas détecté de bénéfice à un DTI court chez des patients atteints de LBGC, traités par R-CHOP et pris en charge en ambulatoire en dehors d'un sous-groupe recevant une préphase.

**MOTS CLES** : Lymphome B à grandes cellules, parcours de soins, intervalle diagnostic traitement, R-CHOP, score de propension

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Prognostic impact of diagnostic to treatment interval (DTI) on progression free survival in Large B cell Lymphoma treated with R-CHOP in outpatient setting**

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

Diagnostic to treatment interval (DTI) is an independent prognostic marker in patients suffering from large B cell lymphoma (LBCL). In solid neoplasia, long DTI represent a treatment delay and is associated with worse survival. On the contrary, short DTI is associated with a worse prognosis in LBCL and reflects the need for urgent treatment. There is no data regarding patients without emergency related to LBCL and able to delay treatment. Inpatient initiation of treatment reflects the urge to treat the lymphoma. We conducted a single-center retrospective study to investigate if a short DTI is associated with a better prognosis in outpatient settings. We also studied the role of a specialized care course dedicated to lymphoma management. On the 337 patients, the median DTI was 39 days. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were worse in the short DTI arm (median PFS 81.8 months, 95%CI 62 – NA vs 129.7 months, 95%CI 107.8 – NA,  $p < 0.0001$ , median OS 116.2 months, 95%CI 82.8 – NA vs NA, 95%CI 121.8 – NA,  $p = 0.00023$ ). In a propensity score matched population, short DTI was still associated with worse PFS (median PFS 74.8 months, 95%CI 62.0 – NA vs 129.7 months, 95%CI 107.8 – NA,  $p = 0.014$ ). In sub-group analysis, short DTI was associated with a better PFS in patients receiving a pre-phase (median PFS 116.2 months, 95%CI NA – NA vs NA, 95%CI 15.7 months – NA,  $p = 0.038$ ). Regarding the care course, DTI was shorter in patients included in specialized care course, without difference in PFS (median DTI 36 vs 42 days,  $p = 0.019$ , 24-months PFS 73% vs 80%, 24-months OS 84 vs 87%,  $p = 0.10$ ). We didn't find any benefit of a shorter DTI in patients suffering from LBCL and treated with R-CHOP in outpatient settings, except in a subgroup of patients receiving a pre-phase.

**KEY WORDS** : Large B cell lymphoma, diagnostic to treatment interval, specialized care, R-CHOP, Propensity match score