

Actualités thérapeutiques dans les lymphomes non hodgkiniens et le lymphome de Hodgkin

C. Rossi, J.N. Bastie

► **To cite this version:**

C. Rossi, J.N. Bastie. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes non hodgkiniens et le lymphome de Hodgkin. La Revue De Médecine Interne, Elsevier, 2019, 40 (4), pp.246-254. 10.1016/j.revmed.2018.04.015 . hal-01820964

HAL Id: hal-01820964

<https://hal-univ-bourgogne.archives-ouvertes.fr/hal-01820964>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Actualités thérapeutiques dans les lymphomes non hodgkiniens et le lymphome de Hodgkin

Titre anglais : New therapeutic strategies in non-hodgkin lymphomas and Hodgkin lymphoma

C. Rossi ^{A-B}, J.N. Bastie ^{A-C}

^AHématologie clinique, CHU Le Bocage, Dijon, France

^BINSERM UMR1037 - Cancer Research Center of Toulouse, Toulouse, France.

^CINSERM UMR866 – Dijon, France.

Auteur correspondant : C. Rossi CRCT UMR 1037 INSERM-UPS ERL CNRS 5294
2 avenue Hubert Curien Oncopole entrée C 31100 TOULOUSE – France
05 82 74 16 64 cedric.rossi66@gmail.com

Actualités thérapeutiques dans les lymphomes non hodgkiniens B et le lymphome de Hodgkin

C. Rossi ^{A-B}, J.N. Bastie ^{A-C}

^A Hématologie clinique, CHU François Mitterrand , Dijon, France

^B INSERM UMR1037 - Cancer Research Center of Toulouse, Toulouse, France.

^C INSERM UMR1231, UFR des Sciences de la Santé, Université de Bourgogne.

Auteur correspondant :

C. Rossi

CRCT UMR 1037 INSERM-UPS ERL CNRS 5294

2 avenue Hubert Curien Oncopole entrée C 31100 TOULOUSE – France

05 82 74 16 64 cedric.rossi66@gmail.com

Résumé

Dans cette revue, nous rapportons les avancées majeures de ces dernières années en ce qui concerne les quatre lymphomes les plus fréquents, en France à savoir le lymphome de Hodgkin, le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau. Nous avons recensé les pratiques consensuelles en première ligne et distingué ensuite le ciblage par de nouvelles molécules. Ainsi, nous avons voulu mettre en exergue les problématiques pour chacun de ces quatre lymphomes et comprendre les moyens utilisés pour trouver des solutions. *In fine*, cette revue permet de comprendre dans quelle mesure les nouvelles molécules (thérapies ciblées, immunothérapie) permettent d'améliorer sans cesse la prise en charge des patients atteints de lymphomes. La dynamique globale semble réduire la place des chimiothérapies classiques au profit de ces nouvelles molécules. Cependant, devant la multiplication des possibilités thérapeutiques, le défi reste de trouver la combinaison associée offrant le meilleur ratio bénéfice/risque, sachant que ces nouvelles thérapies sont assorties d'effets secondaires dont la connaissance reste limitée pour l'instant.

Mots-clés : lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkiniens, thérapies ciblées, immunothérapie.

Abstract

In this review, we report the main advances of the last years in the four most common lymphomas in France, namely Hodgkin lymphoma, large cell diffuse B lymphoma, follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. We have identified consensual practices in first line in France and then distinguished the targeting by new molecules. Thus, we wanted to highlight the problems for each of these four lymphomas and understand the tools used to find solutions. Finally, this review makes it possible to understand to what extent the new molecules (targeted therapies, immunotherapy) make it possible to continuously improve the management of patients with lymphomas. The global dynamics seems to reduce the place of conventional chemotherapies in favor of these new molecules. However, because of the increase in therapeutic possibilities, the challenge remains to find the combination associated with the best risk-benefit ratio.

Keywords : Hodgkin lymphoma, non-hodgkin lymphoma, targeted drugs, immunotherapy.

Introduction

L'actualité thérapeutique dans les lymphomes est en accélération permanente depuis plusieurs années. D'une part, de nouveaux traitements ont permis de révolutionner la prise en charge des patients, telles que les thérapies ciblées contre des kinases ou contre des protéines anti-apoptotiques, mais aussi les progrès de l'immunothérapie qui est devenu une pratique courante allant même jusqu'à évincer les chimiothérapies classiques des nouveaux régimes thérapeutiques. Dans le domaine de l'immunothérapie, les anticorps monoclonaux agissant à différents niveaux (par exemple les anticorps bi-spécifiques anti CD20 - anti PDL1,) mais aussi les cellules T à récepteurs chimériques (CAR-T cells) font partie de l'arsenal thérapeutique en plein développement. D'autre part, l'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) et des outils de biologie moléculaire permettent d'adapter la stratégie thérapeutique.

Cette revue a pour but de détailler ces nouveautés dans le contexte des lymphomes les plus fréquents, en mettant en exergue les spécificités par lymphome et en distinguant les traitements actuellement recommandés des nouveaux régimes thérapeutiques en développement.

1- Abréviations

- ABC : activated B-cell
- ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
- BR : bendamustine, rituximab
- BV : brentuximab vedotin
- CSP : cellules souches périphériques
- CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone
- FLIPI : Follicular Lymphoma International Prognostic Index
- GC : germinal center
- GELF : Groupe d'Etude du lymphome folliculaire
- INRT : involved node radiotherapy
- IPI : International Prognostic Index
- LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules
- LCM : lymphome à cellules du manteau
- LF : lymphome folliculaire
- LH : lymphome de Hodgkin
- LYSA : Lymphoma Study Association
- Pola : polatuzumab vedotin
- R : rituximab
- R/R : rechute/refractaire
- RACVBP : rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone
- RBAC500 : rituximab, bendamustine, aracytine à 500mg/m²
- RCHOP : doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone
- RC : réponse complète
- RFC : rituximab, fludarabine, cyclophosphamide
- RP : réponse partielle
- SG : survie globale
- SSP : survie sans progression
- TEP : tomographie par émission de positrons

2. Lymphome de Hodgkin classique

Le lymphome de Hodgkin (LH) classique est une hémopathie de bon pronostic, dont 80% à 90% des patients guérissent. Cependant la question des effets secondaires à long terme de la chimiothérapie reste toujours d'actualité, ce qui est pris en compte dans les essais cliniques récents intégrant l'utilisation de la TEP (tomographe par émission de positrons) pour optimiser le rapport bénéfice-risque des traitements. En situation de progression ou de rechute, l'efficacité des traitements reste limitée. Pour ces patients, de nouveaux agents thérapeutiques sont disponibles tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (Brentuximab Vedotin) et les inhibiteurs de PD-1.

2.1 Utilisation de la TEP pour guider le traitement des patients

Examen clé dans le bilan d'extension du LH, la TEP est plus sensible que le scanner pour la détection de localisations ganglionnaires ou extra-ganglionnaire. Grâce à sa sensibilité supérieure à celle de la ponction biopsie osseuse, un consensus s'est dégagé en 2014 pour s'affranchir de cette biopsie dans le bilan d'extension du LH [1].

Outre sa place indispensable au diagnostic, le résultat de la TEP, en particulier après deux cycles de chimiothérapie, a le plus puissant impact pronostique [2]. Les critères d'interprétation consensuels de la TEP reposent sur l'échelle de Deauville, basée sur la comparaison de la fixation de la masse résiduelle la plus hypermétabolique à la fixation médiastinale et hépatique.

2.1.1 Stades localisés :

L'enjeu actuel est d'améliorer les taux de guérison obtenus après ABVD-radiothérapie [3], tout en diminuant la toxicité. Pour cela, plusieurs essais ont proposé soit de surseoir à la radiothérapie si la TEP montrait une réponse complète (RC) métabolique [4,5], soit d'escalader pour un schéma plus intensif chez les patients non répondeurs à la TEP après deux cycles d'ABVD [6].

Pour répondre à l'objectif d'améliorer le profil de survie des patients non répondeurs à la TEP après deux cycles d'ABVD, l'essai H10 [6] a randomisé les patients entre une stratégie TEP-guidée avec traitement par deux cycles de BEACOPP escaladé (BEAesc) suivis d'une radiothérapie de type INRT (30 Gy) d'une part, et une poursuite de l'ABVD sans tenir compte de la TEP d'autre part. Les patients du bras BEAesc avaient une survie sans progression (SSP) significativement supérieure (SSP à 5 ans : 91% vs 77%, HR= 0,42; p=0,002).

Ces résultats, suggèrent que le traitement des patients avec un LH localisé doit bénéficier d'une stratégie thérapeutique guidée par la TEP et qu'en cas de TEP précoce toujours positive, l'escalade thérapeutique par BEAesc semble la meilleure option (tableau 1).

2.1.2 Stades avancés :

Afin de diminuer le taux d'échec de l'ABVD, de multiples schémas alternatifs ont été proposés et testés, mais seul le BEACOPP développé par le groupe allemand apparaît être une alternative crédible à l'ABVD. Il est basé sur la combinaison de sept drogues, sous forme dite standard (BEAs) ou escaladée (BEAesc) où les doses de cyclophosphamide, etoposide et doxorubicine sont augmentées. L'essai HD9 a montré la supériorité de 8 cycles de BEAesc en termes de survie globale (SG), comparativement à 8 cycles de COPP/ABVD ou de BEAs [7].

Récemment, deux types d'approche ont été investiguées, soit d'escalade par BEAesc après deux cycles d'ABVD pour les mauvais répondeurs à la TEP, soit de désescalade après deux cycles de BEAesc pour les bons répondeurs. Pour la stratégie d'escalade des mauvais répondeurs, l'essai britannique RATHL a montré qu'il s'agissait d'une approche valable, compte tenu d'une SSP à trois ans de 67,5% pour les patients traités par BEAs ou BEAesc contre 47% dans les séries historiques dans lesquelles les patients poursuivaient l'ABVD [8]. La seconde approche teste la désescalade thérapeutique pour les patients bons répondeurs métaboliques après deux cycles de BEAesc. L'essai AHL2011, a comparé un bras standard dans lequel les patients recevaient 6 cycles de BEAesc avec une TEP à deux cycles (TEP2) non décisionnelle, à un bras expérimental où les patients TEP2 négatifs recevaient 4 cycles d'ABVD et les patients TEP2 positifs poursuivaient leur traitement avec 4 cycles de BEAesc additionnels. Lors de l'analyse intérimaire, après un suivi médian de 16,3 mois, la SSP à deux ans était équivalente entre les deux bras (91,6% vs 88,3%, $p=0,79$) [9]. De plus, le profil de toxicité était significativement plus favorable dans le bras expérimental.

Pour ces patients vus à un stade avancé, faut-il plutôt débiter par de l'ABVD ou du BEAesc dans une stratégie TEP guidée ? Il semble que les chiffres de SSP à deux ans soient supérieurs de 10% (85% versus 75%) en commençant par du BEAesc.

2.2 Nouvelles molécules :

2.2.1 Brentuximab vedotin (BV)

Le CD30 est un récepteur membranaire impliqué dans l'activation constitutive de la voie NF-KB exprimé sur toutes les cellules tumorales de LH. L'anticorps anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine E (MMAE) se lie au CD30, puis est internalisé dans un lysosome avant d'être relargué via l'action des enzymes lysosomales sur le *linker* (lien chimique de la drogue à l'anticorps) et peut exercer son action anti micro-tubulaire entraînant la mort cellulaire.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en France en 2012, suite aux résultats de l'étude pivotale menée chez des patients en rechute post-autogreffe ou en échec après deux lignes de traitement et inéligible à une autogreffe, ayant retrouvé une réponse globale de 74% et un taux de RC de 33% [10]. Par la suite, une deuxième indication a été

retenue, pour le traitement d'entretien après autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) effectuée pour les patients en deuxième rémission complète. En effet, en cas de rechute dite défavorable (dans les trois mois après la chimiothérapie classique), une étude randomisée (AETHERA) a montré un bénéfice de 15% en termes de SSP avec le BV en consolidation post-autogreffe pendant un an, comparativement au un placebo [11]. Cette stratégie remet en cause l'option de la double autogreffe qui était recommandée jusqu'alors [12].

Par ailleurs, en rechute post-autogreffe, le BV a été rapporté comme plus efficace que les chimiothérapies [13]. Nous résumons ici les situations dans lesquelles le BV est utilisé ou testé dans des essais (tableau 2) :

- en rechute : le BV est associé à la chimiothérapie dans les traitements de rattrapages, afin d'améliorer le nombre de répondeurs dans cette situation [14].

- essais en première ligne : pour les stades localisés, un essai randomisé de phase 2 (BREACH) a permis de montrer une augmentation de 7% du taux de TEP négative après deux cycles grâce à l'association AVD-BV *versus* ABVD suivie d'une irradiation nodale INRT 30Gy, mais au prix d'une toxicité supérieure [15]. De même, pour les stades avancés, l'étude ECHELON1 a randomisé six cycles d'ABVD *versus* six cycles d'AVD-BV dans des LH de stade III et IV, avec des résultats très mitigés. La SSP modifiée à deux ans n'était améliorée que de 5% tout en étant associé à une sur-toxicité [16].

2.2.2 Les inhibiteurs de PD-1 : nivolumab et pembrolizumab

PD-1 est un récepteur de surface inhibiteur engagé par deux ligands, PD-L1 et PD-L2. Cet axe récepteur-ligand est une voie importante d'épuisement des lymphocytes T effecteurs. Dans le LH, où le microenvironnement joue un rôle prédominant, l'altération du nombre de copies du gène 9p24.1 au sein des cellules de Reed-Sternberg, est associée à la surexpression de PD-L1 et a un impact pronostique [17]. A côté des cancers solides, il a été démontré une importante efficacité des anticorps monoclonaux nivolumab et pembrolizumab au cours du LH en rechutes après de nombreuses lignes, avec un profil de tolérance excellent. Des taux de réponse globale autour de 80%, dont 10 à 20% de RC, ont été observés [18].

En situation de rechute post-allogreffe, une étude rétrospective a rapporté un taux de réponse globale impressionnant de 95% (20 patients dans cette étude) [19]. Le risque de GVHD (*graft versus host disease*) existe puisque qu'il a été rapporté pour six patients, mais traités avec succès pour la plupart.

Ainsi, ces anticorps ont obtenus l'AMM en monothérapie très récemment, avec des indications légèrement différentes.

Leurs utilisations, outre les aspects médico-économiques, posent d'importantes questions : déterminer les critères d'évaluation des réponses à la TEP, définir le nombre de

perfusions nécessaires, évaluer la possibilité de re-traitement en cas de rechute post anti-PD1, évaluer les conversions en RC après utilisation de l'effet synergique lié à la chimiothérapie ou de l'effet abscopal (qui correspond à l'effet anti-tumoral systémique et en dehors du champ d'irradiation après le traitement localisé d'un des sites par radiothérapie) [20].

3. Lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC)

Parmi les nombreuses avancées dans le LBDGC, deux doivent être particulièrement soulignées : d'une part l'introduction de l'anticorps anti-CD20 rituximab (R) à la chimiothérapie, qui en fait maintenant le traitement de référence (l'apport majeur de l'immunothérapie anti-CD20 a été confirmée sur la survie globale à 10 ans, estimée à 43,5% pour R-CHOP versus 27,6% pour le CHOP [21]), et d'autre part la découverte de profils génomiques distincts (*germinal center* - GC, versus *non-germinal center* - non GC, versus inclassables) qui répondent à des cellules d'origine différente [22]. Il est rapidement apparu que le profil « GC » était de meilleur pronostic que le profil « ABC » (Activated B Cell) et qu'il existait des mécanismes de lymphomagenèse différents dans ces deux sous-types. La découverte de ces mutations permet d'envisager des thérapeutiques ciblées adaptées. Comme dans le LH, ce sont en priorité chez les patients réfractaires ou en rechute que ces approches doivent être rapidement envisagées, afin d'améliorer leur pronostic qui restent actuellement très médiocre.

3.1. Comment déterminer le sous-type moléculaire ?

Initialement les sous types moléculaires ont été définis à partir des données de puces à ADN qui ne sont pas utilisables en routine. Par la suite, une approche immuno-histochimique sur la pièce de biopsie a été proposée (classification de HANS) permettant de déterminer la cellule d'origine (GC, non GC ou inclassable) selon un algorithme reposant sur la présence ou l'absence de certains immunomarquages, en particulier CD10, MUM1 et BCL6 [23]. Cependant, cette approche n'est ni reproductible ni fiable, même si d'autres algorithmes ont été ensuite proposés. Deux techniques de biologie moléculaire permettent de déterminer avec beaucoup plus de précision le sous type moléculaire des LBDGC (RT-MPLA et Nano-String) et sont en train de devenir des examens de référence dans la caractérisation des LBDGC. Par ailleurs, le profil mutationnel est abordé par la technique de NGS (next-generation sequencing) à partir d'un panel de gènes ciblés [24], comprenant les plus impliqués dans cette hémopathie. Il faut signaler que même si certaines mutations sont plus fréquentes voire exclusives dans tel sous-type moléculaire, elles ne sont pas pathognomoniques et pas systématiques [25]. Le ciblage thérapeutique de ces anomalies et leur rôle potentiel de biomarqueur diagnostique sont actuellement explorés dans de nombreux essais.

3.2 Traitement de 1^{ère} ligne

3.2.1 Patients âgés de 18-60 ans

3.2.1.1 Schéma de référence

La stratégie thérapeutique globale consiste en un schéma d'induction par une association entre un anticorps monoclonal anti-CD20 (le chef de file étant le rituximab = R) et la polychimiothérapie CHOP (ou ACVBP, plus intense, pour les sujets jeunes). Pour les scores IPI (index pronostique international calculé selon le stade Ann Arbor, le taux de LDH et le score d'activité OMS) supérieurs ou égal à 1, le traitement de consolidation validé comporte une autogreffe de CSH.

3.2.1.2. Nouveaux anti-CD20

Deux essais thérapeutiques de phase III ont comparé en association à la chimiothérapie, le R à l'obinutuzumab, anticorps anti-CD20 humanisé générant plus de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) que le R *in vitro*. Ces deux essais (GOYA, GAINED) ont montré des chiffres de SSP équivalents, ne démontrant ainsi pas d'avantage à ce nouvel anti-CD20 [26].

3.2.1.3. Schéma dose-intense (R-ACVBP tous les 14 jours) ou dose-dense (R-CHOP14, tous les 14 jours), comparativement au R-CHOP21 (tous les 21 jours)

Seule une étude a montré une supériorité en survie du schéma dose-intense R-ACVBP sur le R-CHOP21, mais restreint chez des patients présentant un seul facteur de mauvais pronostic du score IPI ajusté à l'âge [27]. Chez les patients avec IPI 2 ou 3, l'essai GAINED a montré des taux de SSP et SG équivalents entre le R-CHOP14 et R-ACVBP. De plus, le R-CHOP14 et le R-CHOP21 ont été rapportés comme équivalent en termes de SSP ou SG, avec une toxicité supérieure pour le R-CHOP14 [28].

3.2.1.4 Apport de la TEP

L'utilisation de la TEP pour guider la stratégie thérapeutique a montré sa supériorité par rapport au scanner dans l'évaluation précoce du traitement de première ligne, que ce soit après deux ou quatre cycles de chimiothérapie [29]. Les critères visuels (score de Deauville) ou semi-quantitatifs sont tous deux utilisables pour monitorer la réponse au traitement [30]. Très récemment, l'essai GAINED a montré que le fait de sursoir à l'autogreffe en cas de RC métabolique dès la TEP2 résultait en une SSP à 2 ans de 90%, chiffre comparable aux schémas intégrant l'autogreffe systématique en consolidation. Dans ce même essai, les patients « répondeurs lents » avec une TEP2 positive mais une TEP après 4 cycles (TEP4) négative, bénéficiaient de l'autogreffe de consolidation, rivalisant alors en SSP et en SG avec les répondeurs précoces (TEP2 et 4 négatives).

Une stratégie TEP-guidée semble donc réalisable et bénéfique pour stratifier les patients après quatre cycles entre ceux pouvant être dispensés d'autogreffe, ceux en bénéficiant et ceux devant être traités par un schéma de rattrapage (TEP4 positifs).

3.2.2 Patients non éligibles à des schémas intensifs

Il faut noter que la forme ABC est d'autant plus fréquente que l'on avance en âge de révélation de ce lymphome, raison pour laquelle de nouvelles molécules sont actuellement testées dans cette population.

Pour les patients âgés de 60-80 ans, l'étude REMARC a démontré une supériorité en SSP du bras entretien par lenalidomide, comparativement à une surveillance simple chez les patients répondeurs après une induction par R-CHOP [31].

L'apport du R a été également démontré chez les patients de plus de 80 ans, sous réserve d'une pré-phase par corticoïde et vincristine et d'une diminution des doses de chimiothérapie (R-miniCHOP) [32].

3.3 Nouvelles molécules ciblées (tableau 2)

Afin d'améliorer le traitement des LBDGC, différentes études recherchent quelle molécule ajouter au R-CHOP afin d'augmenter la SSP et la SG des patients. A partir des données moléculaires, deux approches sont envisageables : d'une part des molécules ciblant la voie anormale induisant la lymphomagénèse qui est différente selon le sous type « GC » et « ABC », d'autre part des molécules ciblant le produit ou les conséquences d'une mutation ou d'un profil mutationnel.

A partir de la première approche, le lenalidomide semble prometteur compte tenu de son effet sur la voie NFκB qui pourrait gommer le caractère défavorable des LBDGC de type non-GC, comme suggéré par un essai de phase II [33]. Sur la base de ces résultats, un essai de phase III de première ligne est en cours. Il randomise l'association lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP pour les LDGCB de sous type ABC. La place de cette molécule est même discutée en maintenance pour les patients rechuteurs et mis en réponse par un traitement de rattrapage, sans preuve formelle pour l'instant de la supériorité d'un tel schéma thérapeutique [34].

A partir de la deuxième approche, de nombreuses autres cibles allant de l'épigénétique, comme l'agent hypométhylant azacytidine orale [35], à des transducteurs du signal du BCR (ibrutinib), en passant par des molécules ciblant des protéines anti-apoptotiques ou des checkpoint immunitaires, sont testées depuis quelques années (tableau 2).

3.4 Traitement de rechute

3.4.1. Place de l'autogreffe

La stratégie consensuelle est un traitement de rattrapage suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques. Des stratégies de consolidation

par immunothérapie sont actuellement testées avec des résultats préliminaires intéressants) [36].

3.4.2 Les nouveaux agents

Le polatuzumab vedotin, qui est un anticorps anti-CD79 couplé à la MMAE, semble une option intéressante. En phase II [37], 45 patients ont été traités par l'association à la chimiothérapie CHP avec une réponse globale chez 91% dont 78% en RC métabolique. Le profil de tolérance était acceptable. Un essai de phase III, randomisant en première ligne pola-CHP *versus* R-CHOP devrait débuter en 2018 en France.

Enfin, les CAR-T-*cells* semblent aussi une piste intéressante. Ces lymphocytes autologues manipulés *ex-vivo* possèdent un TCR chimérique issu de la fusion des domaines variables de reconnaissance des immunoglobulines dirigés contre des épitopes tumoraux (ici le CD19) et des domaines d'activation cellulaire T. L'étude ZUMA-1 a montré, chez 108 patients atteints de lymphomes B agressifs réfractaires, un taux de RG impressionnant de 83%, alors que 43% des patients issus de la phase 1 étaient toujours en RC [38]. Cependant, les toxicités de grade 3/4 étaient sévères et fréquentes, avec notamment des événements indésirables neurologiques (encéphalopathie), une hématotoxicité (93% d'infections) et un syndrome de relargage des cytokines chez 12% des patients. L'AMM a été accordée en octobre 2017 aux USA. D'autres laboratoires pharmaceutiques proposent la même approche avec des vecteurs d'expression différents.

4. Lymphome folliculaire (LF)

Le LF est le lymphome indolent le plus fréquent ce qui correspond à 30% des cas de LNH en France. Bien que la survie globale des patients se soit largement améliorée depuis l'adjonction du R au CHOP, cette maladie reste incurable. De plus, il a été montré que les patients, dont la rechute survenait dans les 24 mois après l'initiation du traitement de première ligne (20% des cas), avaient une survie quasiment deux fois moindre que les patients ne rechutant pas dans cette période (SG à 5 ans 50% *versus* 90%) [39]. C'est en particulier pour ces patients « rechuteurs précoces » que l'enjeu thérapeutique est majeur.

4.1 Quand proposer le traitement de première ligne ?

Il a été démontré depuis de nombreuses années qu'un traitement par immuno-chimiothérapie devait être mis en route en cas de critères dits de « forte masse tumorale » (critères GELF - pour Groupe d'étude du lymphome folliculaire) et ceci reste d'actualité en 2018 [40]. Ces critères décisionnel au niveau thérapeutique sont : masse tumorale supérieure à 7 cm, plus de trois masses ganglionnaires dans des territoires différents de plus de 3 cm chacune, splénomégalie

symptomatique, symptômes B, LDH augmentées, béta2-microglobuline augmentée, épanchement des séreuses, syndrome compressif.

Par ailleurs, il a été proposé des scores clinico-biologique appelés FLIPI (pour Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : une version avant le R (où les facteurs associés à la survie sont l'âge supérieur 60 ans, le stade Ann Arbor III-IV, l'hémoglobine inférieure à 12g/dl, les LDH sériques, le nombre de sites ganglionnaires atteints) [41], et une autre à l'ère du R (où les facteurs associés à la SSP sont l'âge supérieur 60ans, l'envahissement médullaire, l'hémoglobine <12g/dl, la béta2-microglobuline augmentée et un diamètre du ganglion atteint le plus volumineux supérieur à 6cm) [42]. Plus ces scores sont élevés, plus la survie prédite est défavorable.

4.2 Traitement de première ligne de référence en cas de critères GELF

Chez les patients éligibles sans co-morbidités majeures, le traitement de référence en France est un traitement d'induction par R-CHOP, suivi d'une maintenance par R tous les deux mois pendant deux ans en cas de réponse après induction [43].

le traitement de référence en France est un traitement d'induction par R-CHOP, suivi d'une maintenance par R tous les deux mois pendant deux ans en cas de réponse après induction [43]. En effet, la SSP à 6 ans est de 59,2% contre 42,7%, avec et sans maintenance, respectivement. L'alternative est l'association R-bendamustine, largement utilisée outre-Rhin ou aux USA mais sans AMM en France pour la première ligne [44].

4.3 Nouvelles stratégies thérapeutiques

Plusieurs types de stratégies sont actuellement testés dans de nombreux essais. Les deux grands axes sont d'une part des régimes « chemo free », notamment en première ligne, et d'autre part l'identification de nouvelles pistes pour les patients en rechute ou réfractaire appelés R/R.

4.3.1 : Molécules ayant l'AMM

L'AMM a été accordée en 2017 pour l'obinutuzumab (G) en association au CHOP, CVP ou bendamustine en situation R/R. Cette stratégie (essai GALLIUM) a été comparée en phase III face au R en induction et en maintenance. G-bendamustine était associée avec une SSP plus élevée assortie d'une toxicité majorée [45]. L'idelalisib, qui cible de façon spécifique l'isoforme δ de la PI3K, est utilisé depuis plusieurs années en monothérapie pour les patients R/R et dispose d'une AMM pour les doubles réfractaires aux alkylants et au R. Dans une série de 72 patients, il a été montré un taux de réponse globale de 56% dont 14% de RC avec cette stratégie [46].

4.3.2 : Molécules hors AMM

D'autres stratégies n'ont pas l'AMM et relèvent donc d'inclusion dans des essais thérapeutiques :

- anti-CD20-lenalidomide : une phase II a randomisé le schéma R2 (Revlimid®-R) contre le R en 1^{ère} ligne. Avec un suivi médian de trois ans, la SSP médiane n'était pas atteinte dans le groupe R2, contre une survie médiane de 2,3 ans dans le groupe R [47]. L'étude RELEVANCE (phase III), dont les résultats sont attendus courant 2018, a comparé R2 à la stratégie R-chimiothérapie. Par ailleurs, l'association G-lenalidomide en R/R (essai GALEN) a montré un taux de réponse globale de 74% en fin d'induction, avec une SG et SSP à un an de 90% et 75%, respectivement [48].

- anti-EZH2 : ce médicament cible EZH2, une histone méthyl transférase incluse dans le complexe PRC2, qui catalyse la marque répressive de tri-méthylation de H3K27. Autrement dit, cette marque compacte la chromatine, la rendant inactive. La mutation d'EZH2 (gain de fonction) présente chez 20% des patients, a été corrélée à un pronostic plus favorable. L'inhibiteur d'EZH2 (tazemetostat) a été évalué en phase II et montre une efficacité de 92% chez les LF, mutés contre 60% des non mutés (n=54 pts).

- inhibiteur de btk : en monothérapie, chez des patients R/R, l'efficacité rapportée est modeste au prix d'une toxicité non négligeable. Dans l'étude de phase II DAWN [49], le taux de réponse globale était de 21%, dont 11% de RC. Plusieurs essais de combinaisons sont en cours en associant R-CHOP ou BR à l'ibrutinib chez des patients R/R.

- inhibiteurs de PI3K : des inhibiteurs ciblant deux isoformes sont actuellement testés (copanlisib ciblant les isoformes α/δ , duvelisib ciblant les isoformes γ/δ). Les réponses globales rapportées sont autour de 50% mais il faut surveiller étroitement les toxicités hématologiques, infectieuses (pneumocystose, réactivation CMV) et digestives (colite).

- anti-PD-1 ou anti-PD-L1 : de nombreuses associations sont testées actuellement en ciblant les points de contrôle immunitaire et en particulier l'axe PD-1-PD-L1. La phase Ib atezolizumab (anti-PD-L1) et G a montré une réponse globale de 56%, dont 26% de RC, associée à un profil de toxicité acceptable [50].

- anti-Bcl2 : la protéine anti-apoptotique Bcl2 est surexprimée dans le LF, via la translocation (14;18) qui juxtapose l'*enhancer* des chaînes lourdes des immunoglobulines avec le gène *BCL2*. Les inhibiteurs de Bcl2 sont des BH3 mimétiques (ex : venetoclax) pour lesquels les essais de phase I ont montré un profil de toxicité favorable associée à une réponse globale de 38% [51].

- les combinaisons : pour les patients présentant un LNH-B R/R, un essai de phase II sera initié par le LYSA (Lymphoma Study Association) en 2018, avec une phase d'induction associant le G, l'atezolizumab (A) et le venetoclax (V), suivi d'un entretien par AV pendant 12 mois pour les répondeurs.

L'avenir du traitement du lymphome folliculaire semble donc s'orienter vers les doubles ou triples associations de thérapies ciblées dépourvues de chimiothérapies standards.

4.4 Place de l'autogreffe de CSP

Chez les patients éligibles, l'autogreffe de CSP se discute en première rechute. A l'ère pré-R en première ligne, plusieurs études ont démontré un bénéfice en survie globale de l'autogreffe et du R en première rechute [52,53]. Rares sont les études ayant posé cette question de l'utilité de l'autogreffe chez des patients traités en première ligne par R. A notre connaissance, la seule étude publiée est celle menée en 2016 par C. Sarkozy, issue de l'étude PRIMA [54]. Elle montrait que chez les patients ayant répondu à un traitement par immuno-chimiothérapie et dont la biopsie à la rechute diagnostiquait une transformation en lymphome de haut grade, l'autogreffe apportait un bénéfice en survie globale (SG à 5 ans de 76% versus 22%), contrairement au sous-groupe des patients sans transformation.

4.5. Place de la TEP

Elle est importante en pré-thérapeutique car elle permet de mieux repérer les lésions nodales et extra-nodales, avec de plus un impact pronostique fort. Ce rôle pronostique a été déterminé récemment à partir de trois études prospectives chez des patients atteints de LF de forte masse tumorale. Le volume métabolique total était associée à une SSP défavorable quand il était supérieur à 510cm³ (SSP à 5 ans de 33% *versus* 65% dans le cas contraire) [55].

5. Lymphomes à cellules du manteau (LCM)

La translocation t(11;14) qui est présente chez quasi tous les patients entraîne la production excessive de cycline D1 de façon constitutive. La mise en évidence de ces anomalies constitue un outil diagnostique majeur et confère des spécificités physiopathologiques à ce lymphome. Le spectre de présentation du LCM est très large, allant de la forme indolente nécessitant une surveillance simple à la forme anatomo-pathologique blastoïde qui est la plus agressive et de mauvais pronostic.

5.1. Sujets jeunes

5.1.1 Première ligne

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont montré que l'adjonction du R et de la cytarabine à haute dose (incluse dans l'association DHAP) dans le traitement d'induction des LCM, a permis d'améliorer le contrôle tumoral, sans bénéfice sur la SG. Avec un suivi de 6 ans, la SSE médiane était de 9 ans et 3,9 ans, pour les groupes 3-RCHOP + 3 R-DHAP puis autogreffe et 6 R-CHOP puis autogreffe, respectivement [56]. Récemment, l'étude LyMa (phase III randomisée)

a démontré un troisième apport dans le traitement des LCM : la maintenance par R tous les deux mois pendant trois ans après autogreffe [57]. Après une induction par quatre cycles de R-DHAP puis une autogreffe, le bras avec maintenance a permis d'atteindre un bénéfice en survie globale (89% versus 81% respectivement, $p=0,041$). En résumé, le traitement de sujets jeunes en première ligne doit associer le R à la cytarabine à haute dose, puis une autogreffe suivie d'une maintenance par R. Actuellement, le G est testé en induction (LyMa 101, phase II) avec comme objectif de diminuer le taux de patients primo-réfractaires.

5.1.2 Patients en rechute ou réfractaires

Plusieurs molécules ciblées (ibrutinib, lenalidomide, bortezomib, venetoclax) ont montré une efficacité en rechute et sont actuellement testées en association. Le bortézomib et le lenalidomide ont tous deux été approuvés par la FDA pour le traitement des patients en rechute.

L'ibrutinib a démontré une efficacité intéressante en monothérapie, pour laquelle il a obtenu l'AMM chez les patients en rechute [58]. Par ailleurs, il est proposé au sein d'essais cliniques en association au R, avec un profil de toxicité acceptable mais à surveiller (12% de fibrillation auriculaire dans l'association R-ibrutinib) [59]. La problématique de la résistance à l'ibrutinib est préoccupante, compte tenu d'une survie globale inférieure à 6 mois après progression. Une série de 5 cas traités par une association Dexaméthasone-R-lenalidomide et bortezomib (DR2IVE) permet d'espérer une solution thérapeutique dans ce cas.

5.2. Sujets non éligibles à l'intensification par autogreffe

5.2.1. R-CHOP

Actuellement, le traitement de référence en première ligne associe 8 cycles de R-CHOP puis un entretien par R jusqu'à progression. En effet, ce schéma a montré une supériorité du R-CHOP face au R-FC [60]. Chez les répondeurs après R-CHOP, la SG à 4 ans était de 87% pour les patients après entretien par R, contre 63% par $IFN\alpha$ ($p=0,005$).

5.2.2. Alternatives au R-CHOP

L'association R-bendamustine (BR) est une alternative largement utilisée avec un avantage en SSP et moins de toxicité, mais l'étude était contestable sachant la faible efficacité observée dans le bras R-CHOP [61]. L'essai SHINE teste actuellement BR contre BR-ibrutinib. Une autre alternative pourrait être le R-BAC500 (R-benda et cytarabine 500mg/m²) dont l'efficacité serait encourageante (SG à 2 ans : 86%) [62]. Néanmoins le profil de toxicité est défavorable, en particulier au plan hématologique. Enfin, les thérapies ciblées mentionnées dans le paragraphe des sujets jeunes sont une alternative chez ces patients, l'ibrutinib ayant l'AMM en monothérapie en seconde ligne.

Conclusion :

Les progrès d'imagerie ou bio-moléculaires sont autant d'améliorations significatives de la prise en charge des lymphomes, avec des spécificités par sous-type de lymphome. En effet, ces nouveaux outils permettent l'identification de sous-groupes de patients éligibles à certaines molécules ou stratégies. En particulier, le potentiel de résistance thérapeutique inhérent à certaines cibles mutées oriente vers l'utilisation de nouvelles molécules. La place exacte de ces nouvelles armes thérapeutiques reste à préciser.

Remerciements :

Plan Cancer INSERM

Déclarations de conflits d'intérêts :

Aucun en rapport avec cette revue.

Références :

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
2. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to International prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3746–52.
3. Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, von Tresckow B, Moccia A, Markova J, et al. Late relapse of classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 Trials. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1444–50.
4. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598–607.
5. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1188–94.
6. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 14;JCO2016686394.
7. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4548–54.
8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419–29.
9. Casasnovas C, Brice P, Bouabdallah R et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa Study. *Blood* 2015; 126; 23: 577.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183–9.
11. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1853–62.
12. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Senecal D, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):1185–95.
13. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin*. 2015 May;31(5):993–1001.
14. Rossi C, Casasnovas R-O. New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer*. 2017 Feb;104(2):182–94.
15. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C et al., PET-based response after 2 cycles of brentuximab vedotin in combination with AVD for first-line treatment of unfavourable early-stage Hodgkin lymphoma: first analysis of the primary endpoint of Breach, a randomized phase II trial of LYSA-FIL-EORTC intergroup. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1) :736.

16. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 10;
17. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):2690–7.
18. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after Brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 27;
19. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, Drumez E, Ysebaert L, Doyen H, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 2017 Mar 7;
20. Baues C, Trommer-Nestler M, Jablonska K, Bröckelmann PJ, Schlaak M, von Bergwelt-Baildon M, et al. Short review of potential synergies of immune checkpoint inhibition and radiotherapy with a focus on Hodgkin lymphoma: radio-immunotherapy opens new doors. *Immunotherapy*. 2017;9(5):423–33.
21. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
22. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503–11.
23. Batlle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M, Malatxeberria S, Sáez A, Montalban C, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18036–49.
24. Dubois S, Viailly P-J, Mareschal S, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, et al. Next-Generation Sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res*. 2016 Jun 15;22(12):2919–28.
25. Dubois S, Viailly P-J, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, Marchand V, et al. Biological and clinical relevance of associated genomic alterations in MYD88 L265P and non-L265P-mutated diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 361 Cases. *Clin Cancer Res*. 2017 May 1;23(9):2232–44.
26. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N et al. Obinutuzumab or rituximab plus CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin. Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3529-3537.
27. 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. *Lancet*. 2011 Nov 26;378(9806):1858–67.
28. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013 May 25;381(9880):1817–26.
29. Le Gouill S, Casasnovas R-O. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: Do we trust the driver? *Blood*. 2017 Apr 17;
30. Nanni C, Cottreau AS, Lopci E, Bodet-Milin C, Coronado M, Pro B, et al. Report of the 6th International Workshop on PET in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Mar 7;1–6.
31. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, Casasnovas R-O, 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*. 2017 Apr 20;JCO2017726984.
32. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with

- diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):460–8.
33. Reddy NM, Greer JP, Morgan DS, Chen H, Park SI, Richards KL. A phase II randomized study of lenalidomide or lenalidomide and rituximab as maintenance therapy following standard chemotherapy for patients with high/high-intermediate risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* . 2017 Jan;31(1):241–4.
34. Ferreri AJM, Sassone M, Zaja F, Re A, Spina M, Rocco AD, et al. Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Mar;4(3):e137–e146.
35. Martin P, Bartlett NL, Rivera Rodriguez II, Revuelta M, Chavez CJ, Reagan JL et al. A phase I, open label, multicenter trial of oral azacitidine (CC-486) plus R-CHOP in patients with high-risk, previously untreated diffuse large B-cell lymphoma, grade 3B follicular lymphoma or transformed lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1) : 192.
36. Skarbnik AP, Donato LM, Rowley SD, Goy A, Vesole DH, Munshi PN et al. Preliminary safety and efficacy data for combined checkpoint inhibition with ipilimumab and nivolumab as consolidation following autologous stem cell transplantation (ASCT) for high-risk hematologic malignancies-Cpit-001 trial. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1) : 340.
37. Tilly H, Sharman N B, Morschhauser F, Haioun C, Munoz J, Chen T et al. Pola-R-CHP: Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2017 Volume 35: 80.
38. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 28;377(26):2531–44.
39. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 10;33(23):2516–22.
40. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1110–7.
41. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258–65.
42. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4555–62.
43. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):42–51.
44. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Apr;381(9873):1203–10.
45. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 05;377(14):1331–44.
46. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica.* 2017 Apr;102(4):e156–e159.
47. Kimby E, Rondeau S, Vanazzi A, et al. Rituximab plus lenalidomide versus rituximab

monotherapy in untreated follicular lymphoma patients in need of therapy. First analysis of survival endpoints of the randomized phase-2 trial SAKK. *Blood*. 2016;128(22):1099–1099

48. Morschhauser F, Le gouill S, Feugier P, Van den neste E,, Nicolas-Virelizier E, Bijou F, et al., A phase II LYSA study of obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma. *Hemat. Oncol.* 2017, 35: 037.

49. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler N et al. Ibrutinib as treatment for chemoimmunotherapy-resistant patients with follicular lymphoma: first results from the open-label, multicenter, phase 2 DAWN study. *Blood* 2016; 22: 1217.

50. Palomba ML, Till BG, Park SI, Morschhauser F, Cartron G, Marks R et al. A phase IB study evaluating the safety and clinical activity of atezolizumab combined with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL) *Hematol. Oncol.* 2017, 35: 127.

51. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):826–33.

52. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of Rituximab and/or High-Dose Therapy With Autotransplant at Time of Relapse in Patients With Follicular Lymphoma: A GELA Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20 ;26(21):3614–20.

53. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica.* 2011 Aug;96(8):1128–35.

54. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 1;34(22):2575–82.

55. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 22;

56. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016 Aug 6;388(10044):565–75.

57. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 28;377(13):1250–60.

58. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):507–16.

59. Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):48–56.

60. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):520–31.

61 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C et al. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial *Lancet.* 2013 Apr 6;381 (9873): 1203-10.

62. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C., Ferrero S., Barbero D et al. Rituximab, Bendamustine and low dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: final results of a phase 2 study from the Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017 Jan;4(1):e15-e23

Tableau 1. Résumé des schémas thérapeutiques utilisés en pratique courante en France pour chacun des 4 lymphomes décrits dans cette revue.

Type de pathologie	Schéma de 1 ^o ligne utilisé actuellement	Principales questions actuelles en 1 ^{ère} ligne
Lymphome de Hodgkin	Localisé : ABVD (3 à 4 cycles) puis radiothérapie localisée 30 Gy	Omission de la radiothérapie pour les répondeurs précoces à la TEP ? Types de radiothérapie plus ciblée sur les adénopathies envahies que sur la zone envahie ? Effet du brentuximab vedotin en première ligne en association à l'AVD ?
	Avancé : BEACOPP esc puis selon le résultat de la TEP2 (schéma calqué sur AHL 2011) : - soit négative : désescalade avec 4 ABVD - si positive : 4 BEACOPP esc supplémentaires	Adaptation thérapeutique à la TEP ? Nouvelles associations en cas de TEP précoce positive ?
Lymphome B diffus à grandes cellules	Sujets jeunes : R-CHOP (ou R-ACVBP) puis autogreffe de CSP puis consolidation par chimiothérapie (incluant 2 cycles de méthotrexate haute dose 2 cycles)	Ajout du lenalidomide en induction pour les LBDGC non-GC ? Adaptation du schéma thérapeutique à la réponse à la TEP (essai GAINED) ? Surseoir à l'autogreffe pour les bons répondeurs à la TEP précoce ? Adaptation du schéma thérapeutique à l'analyse des anomalies génomiques initiales (projet RT3 du LYSA)
	Sujets âgés : R-CHOP ou R-miniCHOP	Maintenance par lenalidomide pendant deux ans (essai REMARC) ?
Lymphome folliculaire	Faible masse tumorale (pas de critères GELF) : surveillance ou R hebdomadaire pendant un mois	Comment détecter les patients qui n'évolueront jamais (environ 20%) vers des critères GELF ?
	Forte masse tumorale (présence de critères GELF) : R-CHOP puis maintenance par rituximab pendant deux ans	Comment éviter les transformations en lymphome de haut grade ? Comment éviter les rechutes précoces (dans les 24 mois après l'initiation du traitement) ?
Lymphome à cellules du manteau	Sujets jeunes: R-DHAP puis autogreffe puis maintenance par rituximab pendant trois ans	Stratégie thérapeutique adaptée sur la MRD ? Apport de l'obinituzumab associé au DHAP ? Association des polychimiothérapies à des thérapies ciblées (ibrutinib...)
	Sujets non éligibles à l'autogreffe: R-CHOP (6 cycles) puis maintenance par rituximab pendant deux ans	Place de l'aracytine à dose adaptée (essai MCL-elderly)?

GELF : Groupe d'Etude du Lymphome Folliculaire, LBDGC-non GC : Lymphome B diffus à grandes cellules non *germinal center*, LYSA : Lymphoma Study Association, MRD : Minimal residual disease, TEP : Tomographie par émission de positrons

Tableau 2. Résumé des principales cibles thérapeutiques testées actuellement pour chacun des quatre lymphomes décrits dans cette revue

Type de pathologie	Nouvelles molécules	Type de molécule	Cible	Mécanismes d'action
Lymphome de Hodgkin	Brentuximab vedotin	Anticorps monoclonal conjugué à la MMAE	CD30	Cytotoxicité directe (MMAE)
	Nivolumab/Pembrolizumab	Anticorps monoclonaux nus	PD-1	Réversion de l'épuisement lymphocytaire T
Lymphome B diffus à grandes cellules	Obinutuzumab	Anticorps monoclonal nu (de type II)	CD20	ADCC, CDC
	Polatuzumab vedotin	Anticorps monoclonal conjugué à la MMAE	CD79b	Cytotoxicité directe (MMAE)
	Blinatumomab	Anticorps monoclonal bi-spécifique	CD3/CD19	ADCC
	Ibrutinib	Inhibiteurs de signal du BCR	Btk	Inhibition de la signalisation induite par le BCR
	Nivolumab/Pembrolizumab	Anticorps monoclonal nu ciblant ICP	PD-1	Réversion de l'épuisement lymphocytaire T
	Atezolizumab/Durvalumab	Anticorps monoclonal nu ciblant ICP	PD-L1	Réversion de l'épuisement lymphocytaire T
	Vorinostat	Régulateurs de l'épigénétique	HDAC	Régulateurs de l'épigénétique
	OTX015	Régulateurs de l'épigénétique	BRD4	Régulateurs de l'épigénétique
Lymphome folliculaire	Obinutuzumab	Anticorps monoclonal nu (de type II)	CD20	ADCC, CDC
	Venetoclax	Inhibiteur de molécules anti-apoptotiques	Bcl2	Inhibition de la protéine anti apoptotique BCL2
	Tazemetostat	Régulateurs de l'épigénétique	EZH2	Régulateurs de l'épigénétique
	Nivolumab/Pembrolizumab	Anticorps monoclonal nu ciblant ICP	PD-1	Réversion de l'épuisement lymphocytaire T
	Atezolizumab/Durvalumab	Anticorps monoclonal nu ciblant ICP	PD-L1	Réversion de l'épuisement lymphocytaire T
	Copanisib	Inhibiteurs de signal du BCR	PI3K α - δ	Inhibition de la signalisation induite par le BCR
	Duvelisib	inhibiteurs de signal du BCR	PI3K γ - δ	Inhibition de la signalisation induite par le BCR
Lymphome à cellules du manteau	Ibrutinib	Inhibiteurs de signal du BCR	BtK	Inhibition de la signalisation induite par le BCR
	Bortezomib	Inhibiteur du protéasome	voie NfKb	
	Venetoclax	Inhibiteur de molécules anti-apoptotiques	Bcl2	Inhibition de la protéine anti apoptotique BCL2
	OTX015	Inhibiteurs bromodomains	BET	Régulateurs de l'épigénétique

ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, BCR : B-cell receptor, CDC : cytotoxicité dépendante du complément, ICP : immune checkpoint, MMAE : mono-méthyl auristatin E.