

COLLECTION
**COMPRENDRE
ET AGIR**

Les lymphomes non hodgkiniens

Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**



Information pour les lecteurs

Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur les lymphomes non hodgkiniens, sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus/aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.

Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection « Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.

Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.

ÉDITION : AVRIL 2025 – RÉIMPRESSION : AVRIL 2025 – CENTR'IMPRIM

Création de la maquette intérieure **NOISE.FR** - Exécution Héloïse Macquet -


Couverture Léa Avril - Correction : Nathalie Coët





La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.
**Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel
de la recherche française en cancérologie.**
**Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer,
tous les cancers !**



Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**

Les lymphomes **non hodgkiniens**

REMERCIEMENTS

Cette brochure a été réalisée grâce au concours du Pr Pierre Sujobert, service d'hématologie biologique et d'hémostase clinique, hôpital Louis Pradel-Hospices civils de Lyon.

Afin de ne pas alourdir le texte de ce guide, nous avons employé le masculin comme genre neutre, pour désigner aussi bien les femmes que les hommes.

Qu'est-ce qu'un cancer?

2

Qu'est-ce qu'un lymphome non hodgkinien?

7

Les facteurs de risque

13

Les symptômes et le diagnostic

16

Les traitements

20

Vivre avec et après la maladie

28

Les espoirs de la recherche

32

Les contacts

39

Les mots soulignés en pointillé sont définis dans le lexique.

Qu'est-ce qu'un cancer ?

Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissus conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux...) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux...). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations, etc.), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie

d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5 % des cas.



POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA BROCHURE « CANCER ET HÉRÉDITÉ »

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

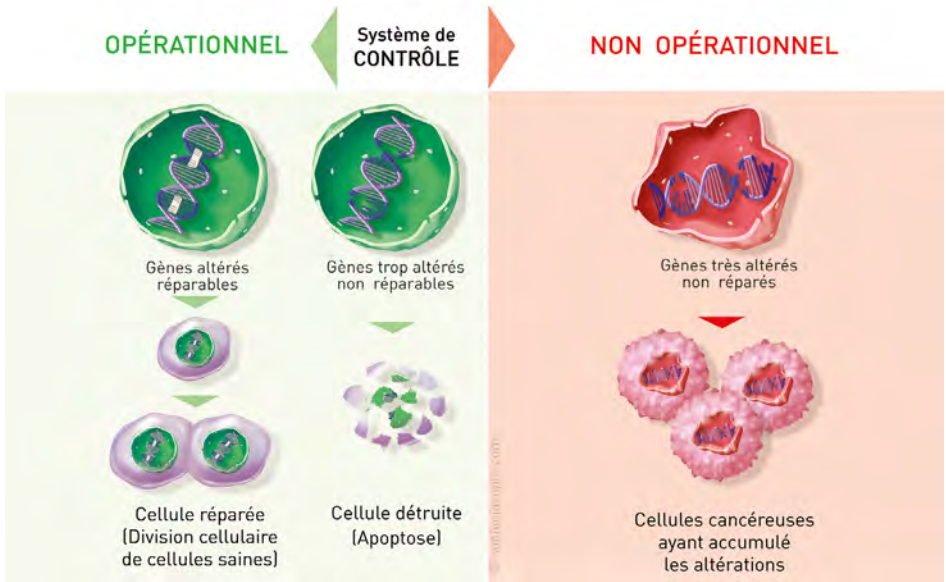
incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle n'a acquis qu'une ou deux anomalies génétiques. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui lui confère les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée ou l'intensité d'exposition à des agents mutagènes.

Quelle est la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ?

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en

détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases. Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin... Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.



Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles se multiplient activement**, sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **elles n'assurent pas les fonctions** des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles s'accroissent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

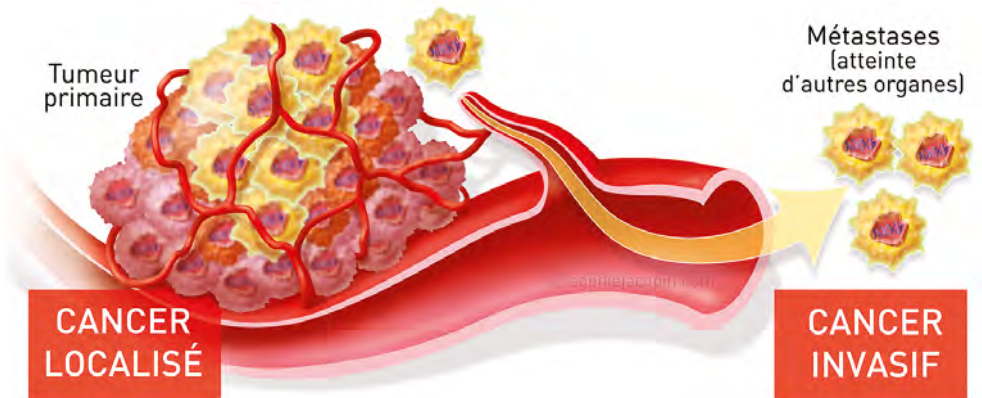
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment à travers les systèmes sanguin ou lymphatique, pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



Qu'est-ce qu'un lymphome non hodgkinien ?

Un lymphome est un cancer qui se développe aux dépens de certaines cellules du système de défense de l'organisme. On distingue les lymphomes hodgkiniens (ou maladie de Hodgkin) et les lymphomes non hodgkiniens parmi lesquels les lymphomes B et les lymphomes T. Globalement, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens représentent environ la moitié des cancers du sang et 6 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer annuels en France.

Le système lymphatique

Dans le corps humain, une infection ou la multiplication de cellules cancéreuses peuvent déclencher des réactions de défense. L'ensemble de ces réactions, assurées par de très nombreux acteurs et régulées très finement, constitue le système immunitaire. Ce mode de défense s'appuie sur le système lymphatique, qui est constitué des ganglions lymphatiques (on en dénombre plus de 600 répartis dans tout l'organisme) et des organes dits « lymphoïdes » comme la rate, la moelle osseuse, les amygdales et le thymus.

QU'EST-CE QU'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN ?

L'ensemble est relié par un réseau de vaisseaux microscopiques dans lesquels circule la lymphe. Ce liquide, constamment filtré par les ganglions et les organes lymphoïdes, contient certains globules blancs, les lymphocytes, dont le rôle est d'assurer la défense de l'organisme.


Il existe deux catégories de lymphocytes :

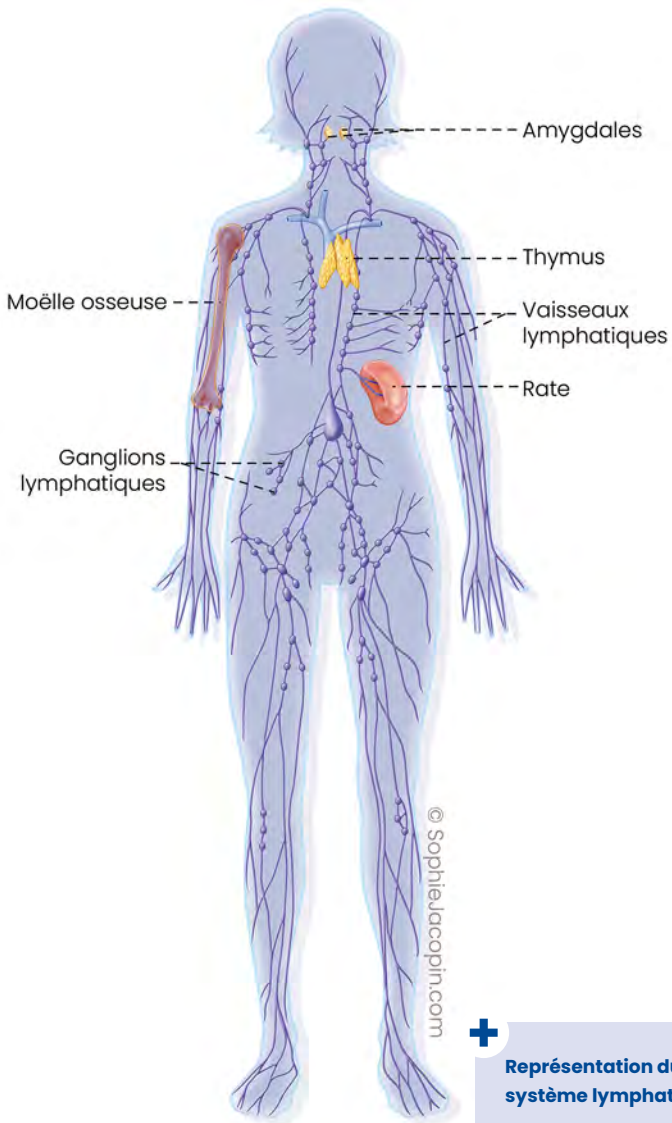
- les **lymphocytes B**, qui produisent des anticorps capables de se lier aux cibles ; ces dernières sont ensuite détruites par différents mécanismes du système immunitaire ;
- les **lymphocytes T**, qui reconnaissent et suppriment directement la cellule infectée ou anormale, et régulent l'ensemble de la réponse immune.

Les lymphomes

Les lymphomes sont des cancers des lymphocytes. Ils sont dus à une multiplication incontrôlée des lymphocytes B ou des lymphocytes T. L'accumulation de cellules anormales conduit à la formation de masses cancéreuses à différents endroits du système lymphatique, le plus souvent au niveau des ganglions. Les lymphocytes circulant dans tout l'organisme, le lymphome peut potentiellement toucher tous les organes.

Un lymphome est un cancer qui se développe aux dépens de certaines cellules du système de défense de l'organisme.





Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

On distingue en premier lieu deux grandes catégories de lymphomes : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens. L'analyse au microscope des ganglions atteints permet d'identifier le type de lymphome dont il s'agit.

Décrite par le médecin britannique Thomas Hodgkin en 1832, **la maladie de Hodgkin** touche en particulier les jeunes adultes (entre 20 et 40 ans). Elle se caractérise par la présence dans les ganglions de cellules de Reed-Sternberg qui dérivent de lymphocytes B. Aujourd'hui, les spécialistes préfèrent parler de lymphome hodgkinien ou de lymphome de Hodgkin pour mieux souligner le fait que la maladie de Hodgkin appartient à la famille des lymphomes. Elle représente 10 % des lymphomes.

Les **lymphomes non hodgkiniens** (LNH), eux, apparaissent plus fréquemment chez les personnes plus âgées (au-delà de 60 ans). Ils forment un vaste groupe d'environ 80 maladies.

On trouve deux sous-types principaux :

- les lymphomes non hodgkiniens qui se développent à partir des lymphocytes B ; ce sont les plus fréquents, ils représentent 85 % des LNH ;
- les lymphomes non hodgkiniens qui se développent à partir des lymphocytes T ou des cellules NK (*Natural Killer*), représentant 15 % des cas.

En plus de ces classifications anatomopathologiques, les cliniciens distinguent les lymphomes indolents (à évolution lente) des lymphomes agressifs (à évolution plus rapide). Diagnostiqués tôt, les lymphomes agressifs peuvent être guéris grâce à des traitements assez lourds. S'ils se développent plus lentement, les lymphomes indolents sont considérés comme incurables, mais les traitements actuels permettent de contrôler la maladie pendant de nombreuses années.

Les lymphomes non hodgkiniens en chiffres¹

Selon l'Institut national du cancer, 22 000 personnes étaient touchées par un lymphome non hodgkinien en 2018, avec une prédominance masculine (58 % des cas). L'incidence de ces cancers a pratiquement doublé en France en vingt ans, ce qui les situe à la sixième position

des cancers féminins et à la septième position des cancers masculins. Cette hausse pourrait être liée à l'exposition croissante aux facteurs de risque environnementaux, – au premier rang desquels les pesticides –, ainsi qu'au vieillissement de la population.

1. Comprendre le lymphome non hodgkinien, INCa et Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, septembre 2019.

Les principaux lymphomes non hodgkiniens²

Parmi les lymphomes non hodgkiniens, on distingue :

- le **lymphome diffus à grandes cellules B**. Avec 5 071 nouveaux cas diagnostiqués en France en 2018, il s'agit de la forme la plus fréquente de lymphomes non hodgkiniens. C'est un lymphome agressif, se caractérisant sur le plan anatomopathologique par la présence de cellules tumorales B de grande taille, qui infiltrent de façon diffuse le tissu ganglionnaire ;
- le **lymphome lymphocytaire**, aussi appelé leucémie lymphoïde chronique (LLC). Avec 4 674 cas diagnostiqués en 2018, c'est une maladie qui se développe très lentement, sur de nombreuses années ;

2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

QU'EST-CE QU'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN ?

- le **lymphome folliculaire** (3 066 nouveaux cas en 2018). Il se développe à partir de lymphocytes B cancéreux qui se regroupent en amas arrondis dans les ganglions ou d'autres tissus atteints, d'où l'adjectif « folliculaire ». C'est un lymphome indolent, dont l'évolution lente est marquée par des phases de rémission prolongée;
- le **lymphome de la zone marginale** (2 790 cas diagnostiqués en 2018). C'est en réalité un groupe hétérogène de lymphomes de type B, comprenant les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (acronyme MALT en anglais), les formes ganglionnaires qui affectent les ganglions et la moelle osseuse, et les formes spléniques touchant la rate. Ce sont également des lymphomes indolents;
- le **lymphome à cellules du manteau** (887 cas en 2018). Il affecte les lymphocytes B présents dans une zone particulière du ganglion lymphatique, appelée « zone du manteau ». L'incidence de ce lymphome, qui touche trois fois plus les hommes que les femmes, est en forte hausse depuis plusieurs années;
- les **lymphomes T périphériques**. Ils se développent aux dépens des lymphocytes T. C'est un ensemble de maladies hétérogènes, selon le type de cellule T touchée, et qui sont globalement plus rares (1 777 nouveaux cas annuels en France).

Les facteurs de risque

La recherche a mis en évidence plusieurs facteurs de risque. S'il n'existe pas de prédisposition génétique forte aux lymphomes, les antécédents familiaux augmentent légèrement le risque de survenue de ces maladies. Les personnes immunodéprimées (par une maladie ou par des traitements immunosuppresseurs) sont elles aussi plus à risque de développer ces maladies. Enfin, l'exposition à certains toxiques, et notamment les pesticides, est reconnue comme un facteur causal du lymphome, ouvrant des droits à une reconnaissance de maladie professionnelle.

Les facteurs de risque familiaux

On sait qu'un individu dont un membre de la famille a été touché par un lymphome non hodgkinien a un risque un peu plus important de développer lui-même la maladie qu'un individu ne présentant pas d'antécédent familial. En outre, pour certains LNH comme le lymphome diffus à grandes cellules B, plus le nombre de membres touchés au sein d'une même famille est important, plus le risque est élevé. Le rôle de l'histoire familiale dans la survenue

LES FACTEURS DE RISQUE

des lymphomes non hodgkiniens a conduit les scientifiques à rechercher d'éventuels facteurs génétiques. Certains gènes impliqués dans l'immunité sont ainsi en train d'être validés comme facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer ce type de cancer.

Les facteurs de risque infectieux

Des agents infectieux, en stimulant de manière chronique le système immunitaire, sont directement impliqués dans la survenue de certains lymphomes : c'est le cas de la bactérie *Helicobacter pylori* ou du virus de l'hépatite C (VHC), dont l'éradication est une stratégie thérapeutique suffisante pour guérir certains lymphomes.

D'autres virus infectent directement les lymphocytes et sont responsables de leur transformation cancéreuse : c'est le cas du virus d'Epstein-Barr (EBV), ou du virus HTLV1. Selon les estimations, entre 3 et 8 % des personnes infectées par ce virus développent un cancer de type leucémie ou lymphome. Appelé ATLL (*Adult T-cell leukemia/lymphoma*), il s'agit d'un cancer très agressif et d'évolution rapide, qui résiste à la chimiothérapie.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV)

L'EBV appartient à la grande famille des virus de l'herpès. Il infecte les lymphocytes B. Dans la grande majorité des cas, cette infection est asymptomatique, ou conduit à une maladie bénigne appelée la mononucléose infectieuse. Mais

dans certains cas, des années après l'infection, les cellules infectées peuvent se transformer en cellules cancéreuses. Le mécanisme moléculaire a été partiellement identifié et les chercheurs s'attellent à mieux comprendre ce mécanisme.

Les facteurs environnementaux

L'apparition d'un lymphome non hodgkinien peut aussi être liée à l'exposition professionnelle à des produits toxiques (comme les dioxines produites par les incinérateurs, les solvants ou encore les encres), ou aux poussières de bois. En 2013, une expertise de l'Inserm a conclu à une présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides et les lymphomes non hodgkiniens ; ce lien a été confirmé dans une nouvelle expertise menée en 2021, qui a en outre pointé certaines substances actives (malathion, diazinon, lindane, DDT) et une famille chimique de pesticides (les organophosphorés). L'Inserm a également confirmé l'avis de l'IARC concernant le glyphosate, herbicide le plus utilisé au monde, avec une présomption moyenne de lien. Depuis 2015, le LNH est d'ailleurs reconnu comme maladie professionnelle pour les travailleurs du secteur agricole. Des études sont en cours pour affiner le lien entre exposition aux pesticides et apparition d'un lymphome non hodgkinien (voir « Les espoirs de la recherche », page 32).



© iStock/Leonid Eremeychuk



Le lien entre lymphome non hodgkinien et exposition aux pesticides est confirmé. Le LNH est reconnu comme maladie professionnelle du secteur agricole depuis 2015.

Les symptômes et le diagnostic

Les symptômes d'un lymphome non hodgkinien sont parfois peu spécifiques et peuvent orienter le médecin d'abord vers des affections moins graves. Le diagnostic est donc souvent difficile à poser.

Les symptômes

Les lymphomes non hodgkiniens se manifestent habituellement par une adénopathie, c'est-à-dire l'augmentation de volume d'un ou plusieurs ganglions. Ceux-ci ne sont ni douloureux ni inflammatoires et grossissent plus ou moins rapidement. L'augmentation de la taille des ganglions est due à la prolifération anormale des lymphocytes malades qui les composent. Selon la localisation des ganglions lymphatiques atteints, d'autres manifestations peuvent apparaître, comme un gonflement du visage et du cou (ganglions thoraciques) ou des jambes (ganglions de l'aîne). Toutefois, certains patients ne présentent pas de ganglions volumineux décelables à l'examen clinique. D'autres signes, peu évocateurs, sont fréquemment rencontrés : importantes sueurs nocturnes, perte de poids inexplicable ou

encore fièvre persistante (température supérieure à 38°C). Les symptômes dépendent aussi de la localisation du lymphome. Par exemple, un lymphome qui touche l'estomac (le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, appelé lymphome du MALT) peut engendrer des douleurs gastriques, un lymphome du système nerveux central peut engendrer des troubles neurologiques...

Le diagnostic

La variété des symptômes et leur faible spécificité peuvent rendre le diagnostic long et complexe, en conduisant parfois le patient à une errance diagnostique. Des ganglions volumineux témoignent souvent d'une infection virale ou bactérienne. Cependant, la persistance inexplicquée des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes...) met le médecin sur la piste d'un lymphome. Il dirige alors le patient vers un spécialiste.

L'hématologue ou l'oncohématologue réalise à son tour un examen clinique à la recherche de ganglions volumineux.

Le diagnostic de lymphome repose sur l'étude d'un échantillon de tissu obtenu par une biopsie. Cet examen consiste à prélever un morceau ou l'intégralité du ganglion afin de l'étudier au microscope. Il se déroule soit sous anesthésie générale soit sous anesthésie locale, et soit par voie chirurgicale soit par ponction guidée par échographie ou par scanner pour les ganglions profonds (abdomen, médiastin...).

L'examen anatomopathologique permet d'établir la classification du lymphome et oriente le traitement. En général, il faut compter une huitaine de jours entre la biopsie et le diagnostic.

Depuis 2010, toute biopsie révélant un lymphome bénéficie d'une double lecture dans un centre expert du réseau national de référence en anatomopathologie des lymphomes, le réseau LYMPHOPATH.

La classification du lymphome

L'examen anatomopathologique et le bilan d'extension permettent d'établir un diagnostic précis selon la classification de l'OMS. On définit le type du lymphome non hodgkinien (lymphome de type B ou de type T), puis son grade (lymphome à plus ou moins haut risque évolutif), ce qui permet de déterminer sa vitesse d'évolution. On distingue généralement les lymphomes non hodgkiniens indolents des lymphomes non hodgkiniens agressifs.

Enfin, le stade indique l'extension de la maladie, c'est-à-dire le nombre de localisations de la maladie dans le corps (lymphome étendu ou localisé).

Grâce à l'ensemble de ces informations, il est possible d'établir des index pronostiques. Ceux-ci permettent de prédire les chances de succès d'un traitement et donc d'adapter la stratégie thérapeutique à la sévérité de la maladie.

Le bilan d'extension

Le bilan d'extension repose essentiellement sur des examens d'imagerie qui permettent de localiser les sites touchés par la maladie. La TEP (tomographie par émission de positons) est la principale technique d'imagerie utilisée. Afin de mieux préciser les structures anatomiques atteintes par le lymphome, elle est souvent couplée à un scanner ; on parle alors de TEP-scan.

Un bilan sanguin est également prescrit. Il permet parfois de mettre en évidence des cellules lymphomateuses circulant dans le sang. Le dosage de l'enzyme LDH (lactate déshydrogénase), qui reflète la masse tumorale du lymphome, est un facteur pronostique. Comme certains virus contribuent au développement des lymphomes (voir « Les facteurs de risque », page 13), leur présence est également recherchée. Enfin, selon le lymphome mis en

évidence lors de l'examen anatomopathologique et l'examen d'imagerie, l'hématologue peut prescrire des examens complémentaires : une ponction lombaire et/ou une IRM du cerveau peuvent être requises pour rechercher une atteinte du système nerveux central, tandis qu'une endoscopie digestive sera préconisée en cas de suspicion d'atteinte du tractus gastro-intestinal.

Le bilan général ou bilan préthérapeutique

La dernière étape du diagnostic consiste à évaluer l'état général du patient par un bilan préthérapeutique. Il consiste à rechercher la présence éventuelle d'autres pathologies, en particulier cardiaques, afin de choisir le traitement le plus adapté à l'état général du patient.

Ce bilan s'appuie sur :

- une évaluation des fonctions cardiaque et pulmonaire ;
- des examens sanguins afin de déterminer l'état des différentes cellules du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes), d'évaluer l'impact du lymphome sur certains organes (foie, rein...) et de mesurer les paramètres de l'inflammation (dosage de la CRP) ;
- selon l'âge du patient, des techniques de conservation de sperme pour les hommes, et de préservation de la fertilité pour les femmes, seront proposées (voir « Vivre avec et après la maladie », page 28).



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LE LIVRET « DEVENIR PARENT APRÈS UN CANCER »

Les symptômes d'un lymphome non hodgkinien étant parfois peu spécifiques, le diagnostic est souvent difficile à poser.

Les traitements

Les traitements des lymphomes non hodgkiniens ont été l'objet de progrès ces deux dernières décennies. Plus performants et mieux tolérés, ils permettent désormais de guérir un grand nombre de cas.

Les stratégies thérapeutiques diffèrent selon le type de lymphome : elles peuvent aller de l'abstention thérapeutique dans certains lymphomes indolents à une simple immunothérapie, une association d'immunothérapie et de chimiothérapie, une radiothérapie, et parfois une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le choix de la stratégie thérapeutique repose sur des évidences cliniques solides et il est toujours adapté au cas particulier du patient concerné.

En cours de traitement, les réponses à la thérapie sont évaluées par une imagerie TEP et par des analyses sanguines, ce qui permet d'adapter la prise en charge du patient.

La mise en route du traitement

Le choix du traitement se fait au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Plusieurs professionnels – médecins spécialistes (radiologue, hématologue, radiothérapeute, anatomopathologiste, biologiste, pharmacien hospitalier) – sont réunis pour étudier le dossier du patient. Différents critères orientent le choix du traitement : le type et le stade du lymphome,

le nombre d'organes touchés (on parle du nombre de localisations extra-ganglionnaires), le bilan préthérapeutique (voir page 19) et certaines caractéristiques du patient. Celles-ci, comme l'âge, l'état général ou encore le taux de LDH, sont des facteurs pronostiques. Les médecins prennent également en compte les essais cliniques pour lesquels le patient pourrait être éligible.

L'immunothérapie

LE PRINCIPE

Depuis 2000, les médecins disposent d'anticorps monoclonaux produits en laboratoire qui constituent la base de l'immunothérapie. Son principe : aider le système immunitaire du patient à lutter contre les cellules cancéreuses. Comme les cellules immunitaires du malade ne produisent pas d'anticorps efficaces contre les cellules du lymphome, on lui en apporte directement via des injections intraveineuses ou sous-cutanées. Les anticorps injectés se fixent sur les cellules du lymphome, attirant les cellules immunitaires qui détruisent la cellule malade. Plusieurs injections (entre quatre et huit) sont réalisées à intervalle d'une à plusieurs semaines.

Les cellules CAR-T et les anticorps bispécifiques, deux avancées majeures en immunothérapie

L'avènement des **cellules CAR-T** a considérablement modifié le traitement de certaines hémopathies malignes en rechute. Ces médicaments de thérapie génique sont produits à partir des lymphocytes T du patient dans lesquels un gène a été introduit afin qu'ils expriment un « récepteur chimérique à l'antigène » ou CAR (*Chimeric Antigen Receptor*, en anglais). Réinjectés au patient, les lymphocytes T devenus cellules CAR-T sont alors capables de reconnaître et de cibler une protéine spécifique présente à la surface des cellules cancéreuses et de détruire ces dernières.

Actuellement, six médicaments CAR-T sont autorisés en Europe pour traiter des cancers du sang. Parmi les patients traités en France depuis 2019, 80 % l'ont été pour un lymphome. Initialement utilisés en dernières lignes de traitement chez des adultes en rechute ou dont le lymphome est réfractaire, certains médicaments CAR-T sont désormais utilisés en seconde ligne de traitement, et des essais

cliniques sont en cours pour les évaluer en première ligne. Deux bémols néanmoins : leur coût très élevé (supérieur à 300 000 euros par patient) et les effets indésirables non négligeables auxquels ils sont associés.

Autre avancée majeure, les **anticorps bispécifiques**. Capables de se lier à la fois aux cellules immunitaires et aux cellules cancéreuses, ils facilitent l'interaction entre les unes et les autres et stimulent ainsi le système immunitaire spécifiquement contre les cellules du lymphome. Ces traitements présentent des avantages par rapport à la thérapie par cellules CAR-T : plus faciles à produire, plus efficaces, ils seraient également mieux tolérés et les effets indésirables qu'ils entraînent seraient moins nombreux et moins graves. Plusieurs essais sont en cours dans la plupart des cancers du sang, en monothérapie ou associés à d'autres traitements, parfois dès la première ligne de traitement.



LES EFFETS INDÉSIRABLES

Au début de l'immunothérapie, le malade peut présenter des signes comme de la fièvre, des nausées ou des maux de tête. Les médecins proposent alors des médicaments pour améliorer ces manifestations.

Peu de patients font une allergie, mais ce risque doit être surveillé car il s'agit d'un effet secondaire plus sérieux. Le traitement par immunothérapie n'est pas interrompu pour autant, mais des médicaments antiallergiques sont prescrits.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR IMMUNOTHÉRAPIE »

La chimiothérapie

LE PRINCIPE

L'hématologue choisit en général une combinaison de trois ou quatre médicaments : certains détruisent directement les cellules tumorales et d'autres empêchent leur prolifération. On parle alors de polychimiothérapie. La plus couramment utilisée est la polychimiothérapie CHOP associant quatre types de médicaments (C pour cyclophosphamide, H pour hydroxyadriamycine ou doxorubicine, O pour Oncovin® ou vincristine, et P pour prednisone). Ces derniers sont administrés selon une chronologie précise, et le plus souvent par perfusion.

Pour éviter un trop grand nombre de piqûres dans les veines, un cathéter central peut être mis en place, le plus souvent au niveau de la clavicule. En général, le traitement est ponctué de phases de repos de deux ou trois semaines. On parle de cycles ou cures de chimiothérapie, dont le nombre est déterminé par le médecin. Au total, le traitement par chimiothérapie dure entre trois et six mois. C'est l'approche thérapeutique indiquée dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type T. Elle peut également être poursuivie en traitement d'entretien, notamment dans la prise en charge des lymphomes folliculaires.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires induits par la chimiothérapie dépendent directement de la nature du médicament utilisé. Le traitement des lymphomes non hodgkiniens provoque souvent des nausées importantes. Les autres effets fréquemment rencontrés sont les diarrhées, les vomissements, la chute de cheveux, un risque plus élevé d'infections lié à la baisse du taux de certaines cellules sanguines... Dans la plupart des cas, un traitement est proposé pour réduire ces complications. Comme la chimiothérapie détruit les cellules du sang et peut provoquer une anémie, le médecin peut décider de prescrire des facteurs de croissance qui stimulent la fabrication de ces cellules. Parfois, le patient reçoit une transfusion de globules rouges et de plaquettes.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR CHIMIOTHÉRAPIE »

L'immunochimiothérapie

LE PRINCIPE

Les médecins se sont rendu compte que les injections d'anticorps amélioreraient les résultats de la chimiothérapie sans augmenter les effets indésirables. Ceci explique pourquoi l'association de l'immunothérapie et de la chimiothérapie est devenue le traitement de référence pour la grande majorité des lymphomes non hodgkiniens de type B. Ce protocole, baptisé R-CHOP, comprend une immunothérapie (R pour rituximab) et la polychimiothérapie CHOP.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Lorsque l'immunothérapie est associée à la chimiothérapie, les effets indésirables possibles sont généralement ceux de chaque traitement utilisé seul. Ces effets indésirables sont généralement connus et des traitements de support peuvent être proposés pour les pallier.

Nouvelles stratégies thérapeutiques

Les progrès récents ont conduit à opter pour de nouvelles stratégies thérapeutiques visant des voies de cancérogenèse non ciblées jusqu'alors. Ils ont abouti au développement de médicaments innovants, comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et les inhibiteurs sélectifs de la protéine Bcl-2.

- Les inhibiteurs de BTK agissent en s'opposant à l'action de la tyrosine kinase BTK, une enzyme qui intervient dans la croissance et la division des lymphocytes B cancéreux. Ils peuvent être employés seuls ou associés à la chimiothérapie ou à d'autres médicaments ciblés.

- Les inhibiteurs sélectifs de la protéine Bcl-2 agissent en inhibant l'action de cette protéine qui s'oppose à la mort des cellules du lymphome et qui est associée à des résistances à la chimiothérapie anticancéreuse. En rétablissant ainsi la mort programmée des cellules (un phénomène naturel connu sous le terme d'apoptose), ces médicaments anti-apoptotiques restaurent la capacité de l'organisme à éliminer les cellules tumorales.

Pour l'heure, ces médicaments ne sont utilisés que dans certains lymphomes, notamment les lymphomes du manteau et dans certains lymphomes B diffus à grandes cellules.

Les stratégies thérapeutiques
diffèrent selon le type de lymphome
et son degré d'agressivité.

La radiothérapie externe

LE PRINCIPE

La radiothérapie externe consiste à administrer des rayons de haute énergie au niveau des ganglions ou du tissu atteints afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle est quelquefois utilisée, seule ou en complément de la chimiothérapie, pour des formes de lymphomes très localisés (comme les lymphomes folliculaires localisés), ou pour réduire la taille des sites résiduels de la maladie (au niveau des os ou de l'estomac dans le cadre d'un lymphome du MALT isolé, par exemple). Les médecins y ont parfois recours pour limiter le nombre de cycles de chimiothérapie. Mais cette approche est devenue toutefois très restreinte, à la faveur des progrès de l'immunochimiothérapie.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Ce sont les effets indésirables habituels de la radiothérapie (nausées, vomissements, fatigue, érythème cutané...); ils dépendent de la région de l'organisme traitée. Des conseils sur l'alimentation, les soins du corps et la délivrance de médicaments permettent d'éviter et/ou de soulager efficacement ces effets secondaires.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR RADIOTHÉRAPIE »

La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Il arrive que la maladie réapparaisse après le traitement. C'est une rechute, ou récurrence, qui se traduit par la réapparition des symptômes et des signes biologiques. L'hématologue peut alors décider de recourir à une chimiothérapie à fortes doses – on parle d'intensification du traitement – qui a des conséquences lourdes pour la moelle osseuse. Or celle-ci contient des cellules souches qui donnent naissance aux différentes cellules du sang : les globules blancs ou lymphocytes qui luttent contre les infections, les globules rouges assurant l'oxygénation des tissus, ainsi que les plaquettes qui permettent une bonne coagulation.

Pour limiter le risque de complications liées à la baisse du nombre des cellules sanguines, il est parfois nécessaire de recourir à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour ce faire, on administre au patient des traitements qui font « sortir » les cellules souches de la moelle osseuse, ce qui permet de les recueillir dans le sang par cytophérèse. La cytophérèse est une technique qui permet de séparer les différentes cellules sanguines. Pendant quelques heures, le patient, allongé ou assis, est relié à une machine qui lui prélève du sang puis le lui réinjecte débarrassé de ses cellules souches. Celles-ci sont congelées puis réinjectées au patient une fois le traitement de chimiothérapie intensive éliminé : on parle d'autogreffe.

L'abstention thérapeutique

La plupart du temps, le diagnostic de lymphome non hodgkinien est suivi par la mise en place d'un traitement. Cependant, dans certains cas particuliers de lymphomes indolents, asymptomatiques et peu étendus, les médecins préfèrent adopter une autre démarche : l'abstention thérapeutique. L'objectif de l'abstention thérapeutique est de différer le traitement tant qu'il n'est pas profitable et d'éviter les effets secondaires. Un concept qui peut sembler

a priori contre-intuitif puisque dans la plupart des cancers, il est conseillé de traiter au plus tôt pour avoir les meilleures chances de guérison. Mais dans le cas de certains lymphomes indolents, les bénéfices attendus du traitement sont inférieurs aux risques auxquels il expose.

Cela ne signifie pas que le patient est délaissé. Au contraire, il est suivi régulièrement par son oncohématologue qui surveille l'évolution de la maladie grâce à des examens clinique, sanguin et d'imagerie.

Vivre avec et après la maladie

Pendant et après le traitement d'un lymphome non hodgkinien, un suivi adapté à chaque patient se met en place. Il doit permettre de répondre au mieux aux besoins de chacun et de maintenir la meilleure qualité de vie possible.

La préservation de la fertilité

En fonction de l'âge, la question de la préservation de la fertilité est primordiale avant de débiter tout traitement.

Au cours de la prise en charge thérapeutique, compte tenu des risques de malformation du fœtus liés aux traitements, une éventuelle grossesse doit être absolument évitée pour une femme atteinte d'un lymphome non hodgkinien, pendant la durée de la chimiothérapie et durant l'année qui suit la fin du traitement. Une contraception est donc fortement recommandée pendant cette période.

Pour les hommes, par mesure de précaution, les médecins proposent de conserver le sperme avant le début des traitements dans un centre spécialisé appelé Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS). Dans la majorité des cas, la fertilité redeviendra normale à l'issue des traitements et la plupart des hommes traités pour un lymphome non hodgkinien pourront avoir des enfants sans recours à des techniques de fécondation *in vitro*.

Pour les femmes, les méthodes de préservation de la fertilité (cryoconservation d'ovocytes matures ou de tissu ovarien, fécondation *in vitro* et congélation d'embryons) sont plus lourdes. Lors du choix des traitements, les médecins prennent en compte l'âge de la patiente et l'éventualité d'avoir des enfants ultérieurement.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LE LIVRET « DEVENIR PARENT APRÈS UN CANCER »

Les soins de support

En plus de l'hématologue et de l'équipe qui prend en charge directement le patient, des professionnels peuvent assurer des soins complémentaires appelés soins de support. Gestion de la douleur, accompagnement nutritionnel, activité physique adaptée (APA), soutien psychologique des patients mais aussi des proches et des aidants, prise en charge des troubles de la sexualité, préservation de la fertilité, aide sociale... Ces soins peuvent être assurés par des médecins, des psychologues et des assistantes sociales. Généralement, ils sont coordonnés par un infirmier spécialisé (IDEC-Infirmier coordinateur de parcours d'accompagnement et de soins). Ces professionnels peuvent être vus à l'hôpital, à domicile (lors d'une hospitalisation à domicile) ou en consultation de ville (dans le cadre d'un réseau de santé ou d'une association de patients).



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA BROCHURE « LES SOINS DE SUPPORT EN CANCÉROLOGIE »

Le suivi après le traitement

Le suivi est différent selon qu'il s'agit d'un lymphome non hodgkinien indolent non traité (surveillance dans le cadre d'une abstention thérapeutique), d'un lymphome non hodgkinien indolent traité ou d'un lymphome non hodgkinien agressif. Il est donc adapté à chaque patient, selon ses besoins. Il consiste en des consultations régulières – leur fréquence est fixée par l'hématologue selon la maladie et la réponse au traitement – durant lesquelles le médecin porte une attention particulière à la palpation des ganglions. Des examens sanguins et d'imagerie complètent ce contrôle. Le suivi est de plus en plus assuré par un infirmier dédié qui est en lien avec l'hématologue et le médecin traitant.

Les retentissements psychologiques

Au-delà des contraintes de la surveillance régulière, le patient doit apprendre à vivre avec les retentissements psychologiques de la maladie. L'annonce d'un cancer et la mise en route des traitements à l'origine de potentiels effets secondaires peuvent avoir un impact sur le moral des patients. Dans le cadre de leur prise en charge, un suivi psychologique peut être mis en place sous différentes formes selon les besoins et attentes de chacun.

En ce qui concerne les lymphomes indolents, ils sont sensibles à la chimiothérapie, mais ils présentent un risque de récurrence. Cette chronicisation du cancer peut être difficile à vivre au quotidien avec une angoisse permanente de rechute. L'équipe médicale, qui connaît les conséquences psychologiques des lymphomes non hodgkiniens, est à l'écoute des patients. Elle peut conseiller le recours à des associations de malades (voir « Les contacts », page 39), qui permettent d'échanger avec des personnes ayant connu le même parcours et/ou d'orienter vers un psychologue.

Le retour au travail

Les lymphomes faisant partie des cancers dont le taux de guérison est élevé, les patients sont invités à penser à leur vie après le cancer. Certains peuvent même continuer à travailler pendant les traitements; d'autres, en revanche, ont besoin de repos et prennent alors le temps nécessaire. En cas de difficultés, des associations existent pour aider les personnes qui ont été atteintes par une maladie grave comme un lymphome non hodgkinien (voir « Les contacts », page 39).



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LE LIVRET « RETRAVAILLER APRÈS UN CANCER »



Un suivi psychologique peut être mis en place sous différentes formes selon les besoins et attentes de chacun.

Les espoirs de la recherche

Malgré les progrès indéniables obtenus en matière d'espérance et de qualité de vie des patients, la lutte contre le lymphome reste une question médicale et scientifique importante qui fait face à de multiples enjeux diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. De nombreux projets de recherche sont en cours afin d'y répondre.

Mieux comprendre les mécanismes en jeu grâce à la recherche fondamentale



Dans les laboratoires de recherche, les biologistes cherchent à mieux comprendre l'ensemble des mécanismes mis en jeu dans la formation des lymphomes et la réponse aux traitements.

Pour cela, les chercheurs peuvent suivre une piste génétique: ils analysent les tumeurs au moyen de techniques de biologie moléculaire, afin de mettre en évidence les anomalies chromosomiques et génétiques récurrentes

(mutations, translocations...) et d'en évaluer les conséquences d'un point de vue fonctionnel. Certaines équipes analysent ainsi l'expression des gènes dans les tumeurs, afin d'identifier ceux qui peuvent influencer sur la réponse au traitement et sur la gravité de la maladie. À terme, ces approches pourraient permettre de repérer des cibles pour de nouveaux traitements.

Améliorer la prise en charge grâce à la recherche clinique

Afin de faire progresser encore le taux de guérison des lymphomes, un des défis de la recherche clinique est de parvenir à adapter le traitement à chaque réponse thérapeutique, tout en veillant à limiter les effets secondaires susceptibles de survenir. Si l'enjeu principal reste la guérison, la qualité de vie est un élément majeur qui est de plus en plus pris en compte.

Parmi les axes de recherche relatifs aux lymphomes B, de nombreux essais cliniques sont ainsi menés sur les cellules CAR-T et les anticorps bispécifiques pour déterminer à quels moments du parcours de soins ces traitements peuvent être prescrits (en première ligne de traitement ? en cas de rechute ?...), mais aussi pour identifier les patients les plus à même d'y répondre (voir page 22).

Les lymphomes T font, quant à eux, l'objet d'études cliniques visant à trouver des thérapies ciblées efficaces (peu nombreuses pour le moment) et à déterminer précisément la place de l'autogreffe.

Si l'enjeu principal reste la **guérison**, la qualité de vie est un élément majeur qui est de plus en plus pris en compte.

Développer la prévention en précisant les facteurs de risque

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation entre l'exposition professionnelle ou environnementale aux pesticides et une prévalence plus élevée de LNH. Le glyphosate, un herbicide encore largement utilisé en agriculture et dans l'entretien (et le désherbage) des espaces urbains et industriels, est notamment incriminé. En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme « cancérogène probable pour l'homme », en se basant sur des études montrant un risque accru de LNH chez les personnes exposées. En 2019, AGRICOH a confirmé ce surrisque concluant à une association entre l'exposition au glyphosate et la survenue du lymphome diffus à grandes cellules B chez les individus manipulant régulièrement ce produit phytosanitaire, comme les agriculteurs ou les employés d'entretien des espaces verts³.

D'autres familles de pesticides, notamment les organophosphorés, les carbamates et les dithiocarbamates, sont également suspectées. Les études ont mis en évidence une augmentation des risques de LNH chez les personnes exposées de manière répétée à ces substances, même à faibles doses⁴.

En 2021, les travaux d'INTERLYMPH (s'appuyant sur 9 études cas-témoins pour 8 000 patients atteints de lymphomes) ont montré que l'exposition des agriculteurs à deux insecticides, le carbaryl et le diazinon, était associée à un doublement du risque de certains lymphomes⁵. Et en 2022, ce sont les herbicides de type phénoxy – comme le 2,4-D – qui ont été incriminés⁶.

Si la plupart des mécanismes sous-jacents commencent à être mieux compris, tous n'ont pas été décryptés et doivent encore être approfondis.

3. Leon ME et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol*. 2019 Oct 1;48(5):1519-1535. doi: 10.1093/ije/dyz017. PMID: 30880337; PMCID: PMC6857760.

4. Gérard Lasfargues. « Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides. » *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2017, 201, n°s 7-8-9, 1161-1173, séance du 24 octobre 2017.

5. De Roos AJ et al. Occupational insecticide exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled case-control study from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer*. 2021 Nov 15;149(10):1768-1786. doi: 10.1002/ijc.33740. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34270795; PMCID: PMC10560384.

6. De Roos AJ et al. Herbicide use in farming and other jobs in relation to non-Hodgkin's lymphoma (NHL) risk. *Occup Environ Med*. 2022 Dec;79(12):795-806. doi: 10.1136/oemed-2022-108371. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36207110; PMCID: PMC9669193.

La Fondation ARC et la recherche sur les lymphomes non hodgkiniens

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans le traitement des LNH, les efforts de recherche doivent se poursuivre pour apporter des solutions à davantage de patients. La Fondation ARC soutient de nombreux projets permettant de mieux comprendre les mécanismes des LNH, afin de proposer des approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes, notamment pour les formes résistantes ou rares de ces maladies. De 2019 à 2023, elle a financé 46 travaux de recherche sur les lymphomes non hodgkiniens pour plus de 5,7 millions d'euros.

→ **EXPLORER L'IMMUNITÉ, UNE ÉTAPE INDISPENSABLE
POUR COMPRENDRE LES LNH**

Plusieurs équipes soutenues par la Fondation ARC cherchent à déchiffrer le fonctionnement du système immunitaire et ses dérèglements pouvant favoriser les LNH. L'une d'entre elles cherche ainsi à détecter les anomalies génétiques pouvant altérer la réponse immunitaire et contribuer au développement des lymphomes B. Une autre s'attache à dévoiler le rôle des perturbations dans les interactions entre des acteurs du système immunitaire – tels que les macrophages, les lymphocytes B et les cellules T folliculaires auxiliaires (Tfh) – dans le développement de la maladie. Une autre équipe cartographie, par modélisation et analyse bio-informatique, les réseaux de communication entre les cellules et les dysfonctionnements en jeu dans les lymphomes. Toutes ces recherches participent à améliorer la compréhension de la biologie des LNH et des résistances aux traitements, mais aussi à ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques inédites et plus personnalisées.

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

→ VERS DES IMMUNOTHÉRAPIES PLUS EFFICACES

Aujourd'hui, les immunothérapies à base d'anticorps ciblant les points de contrôle immunitaire (*immune checkpoints*) donnent de remarquables résultats dans les LNH. Cependant, une minorité de patients y répondent. Des travaux financés par la Fondation ARC explorent plus précisément l'ARN et les protéines qui régulent les points de contrôle immunitaire, afin d'identifier de nouvelles molécules capables d'augmenter l'efficacité de ces traitements.

La thérapie par cellules CAR-T anti-CD19 a déjà amélioré le pronostic de certains patients ne répondant pas aux traitements conventionnels. Ce traitement utilise des cellules du propre système immunitaire du patient « boostées » en laboratoire pour cibler une protéine des lymphocytes B. Un programme soutenu par la Fondation ARC cherche à identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la réponse à ce traitement innovant et à optimiser la synergie des cellules CAR avec l'immunité antitumorale naturelle.

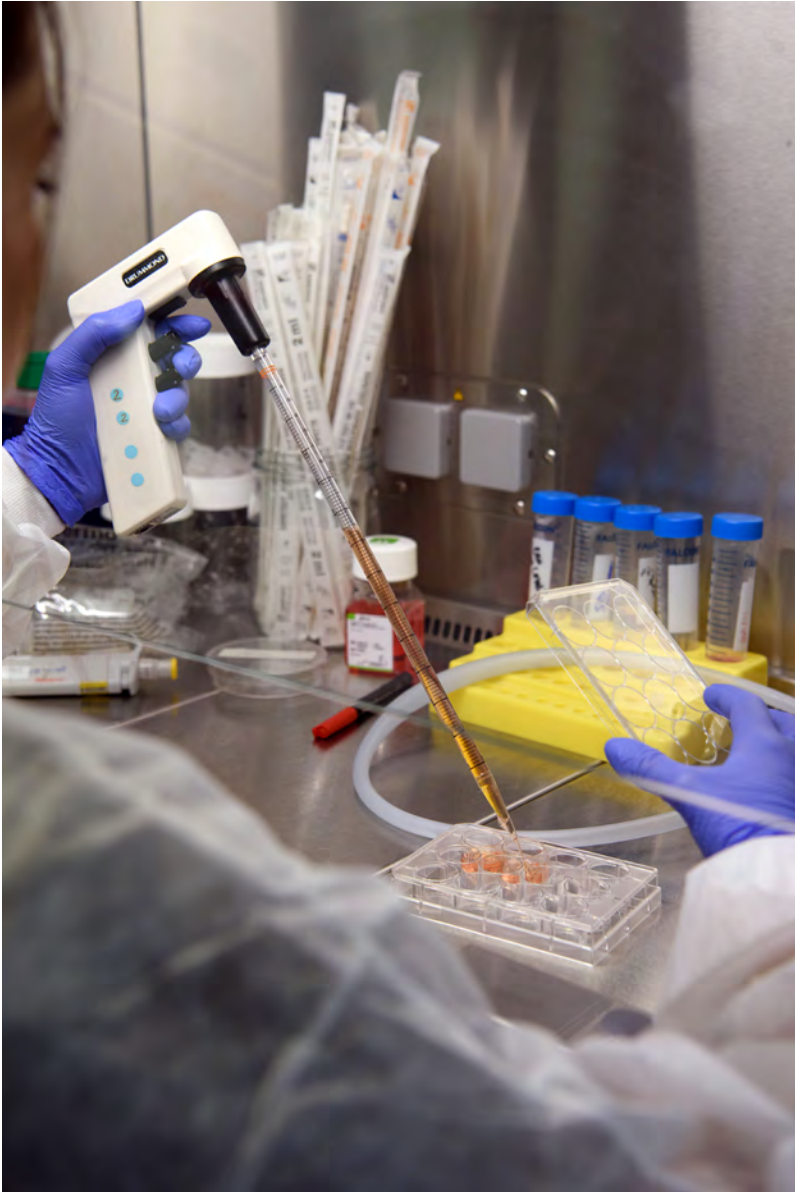
→ LES ESPOIRS D'AUTRES INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

D'autres chercheurs explorent le potentiel des thérapies contre les lymphomes basées sur l'épigénétique en combinant deux médicaments pouvant agir en synergie. Grâce à la génomique et des analyses sur des échantillons de patients, ils étudient l'effet de cette combinaison, les voies épigénétiques en jeu et de potentiels biomarqueurs permettant de guider les décisions thérapeutiques.

→ DES PROGRÈS POUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS MOINS FRÉQUENTS

Certaines formes plus rares de LNH, comme les lymphomes T, doivent aussi pouvoir bénéficier de thérapies plus efficaces. La Fondation ARC finance des recherches sur le rôle et les mécanismes de l'inactivation d'un gène, *Bcl11b*, par un récepteur NK (*Natural Killer*) dans les lymphomes T. Un anticorps dirigé contre un récepteur NK appelé KIR3DL2 se révélant une cible prometteuse, l'équipe cherche à identifier

les patients qui pourraient tirer parti de ce traitement et à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. De son côté, une équipe se consacre à la découverte d'anomalies génétiques et moléculaires responsables du lymphome anaplasique à grandes cellules et de ses résistances aux traitements actuels. Des chercheurs décryptent également le fonctionnement du gène REL, dont l'expression participe à la réponse immunitaire et qui est potentiellement impliqué dans certains lymphomes dits centrofolliculaires. Enfin, pour d'autres sous-types comme le lymphome à cellules du manteau, le lymphome T cutané et le lymphome folliculaire, des projets de recherche financés par la Fondation ARC s'efforcent d'améliorer leur diagnostic ou l'efficacité des traitements comme les thérapies ciblées ou les immunothérapies. L'ensemble de ces travaux pourrait permettre de découvrir et tester de nouvelles approches utiles pour les soins aux patients.



LES CONTACTS

L'Institut national du cancer (INCa)

Propose un service d'information et d'écoute au 0 805 123 124 (service et appel gratuits du lundi au vendredi, de 9 h à 19 h et le samedi de 9 h à 14 h), un site Internet et des ressources pour informer les malades et leurs proches.

www.cancer.fr

L'association ARCAGY

Propose sur son site Internet un dossier sur les lymphomes non hodgkiniens.

www.arcagy.org/infocancer

L'association Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir (Ellye)

Rassemble des patients afin d'informer et soutenir ceux qui sont touchés par cette maladie ainsi que leurs proches.

www.ellye.fr

L'association LYSA (The LYmphoma Study Association)

Propose des informations sur les lymphomes, la recherche et les essais cliniques.

www.lysa-lymphoma.org

La Fédération française des CECOS

Propose un site Internet sur lequel sont répertoriés les CECOS, Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain.

www.cecocos.org

LE LEXIQUE

Anticorps

Protéine produite par certaines cellules du système immunitaire. Elle reconnaît spécifiquement les agents étrangers ou les cellules anormales de l'organisme et s'y fixe pour déclencher une réaction du système immunitaire.

CRP (pour Protéine C-Réactive)

Cette protéine sert de marqueur biologique de l'inflammation ou de l'infection.

Cryoconservation

Procédé qui consiste à refroidir des organes, des tissus ou des cellules afin de les conserver dans le froid (généralement dans de l'azote liquide à $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Essai clinique

Étude scientifique réalisée sur l'homme. C'est une étape indispensable et obligatoire au développement de nouveaux traitements contre le cancer. Elle permet d'évaluer, chez des personnes volontaires, des traitements élaborés et préalablement testés en laboratoire dans la phase préclinique.

Examen anatomopathologique

Examen consistant à analyser un échantillon de tissu prélevé lors de la biopsie. Les médecins parlent souvent d'« examen anapath ». Il permet d'affirmer le diagnostic de lymphome, d'en connaître sa nature et de prédire son agressivité afin de proposer le traitement le plus adapté.

Ganglion lymphatique

Petite structure en forme de haricot, présente tout au long des vaisseaux du système lymphatique. En filtrant la lymphe, un ganglion retient les bactéries ou les cellules cancéreuses qui pourraient avoir emprunté le système lymphatique.

Immunodépression

Situation dans laquelle les défenses de l'organisme sont affaiblies.

Indolent

Adjectif qui caractérise un lymphome se développant lentement (par opposition aux lymphomes agressifs).

Lymphes

Liquide incolore baignant les tissus et renfermant des cellules assurant la protection de l'organisme contre les infections.

Scanner

Technique radiologique informatisée utilisant les rayons X et donnant des images détaillées selon des plans de coupe successifs.

TEP

Acronyme de tomographie par émission de positons. C'est une technique d'imagerie qui permet de retrouver toutes les localisations du lymphome et de connaître très précocement la réponse aux traitements. Cet examen nécessite l'injection d'une substance radioactive.

Tractus

Ensemble des fibres (nerveuses, musculaires, conjonctives) ou d'organes qui constitue une unité fonctionnelle. Exemple, le tractus gastro-intestinal; le tractus génital.



Des publications pour vous informer

DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC - www.fondation-arc.org

→ Par mail - publications@fondation-arc.org

→ Par courrier à l'adresse suivante :

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- La prise en charge des adolescents et jeunes adultes en cancérologie
- Le cancer
- Les cancers colorectaux
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies aiguës de l'adulte
- Les leucémies chroniques de l'adulte

- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les néphroblastomes
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins de support en cancérologie
- Les soins palliatifs en cancérologie
- Les tumeurs du système nerveux central de l'enfant
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer à domicile
- Soigner un cancer par cellules CAR-T
- Soigner un cancer par chimiothérapie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers.



@ Marie-Ève BROUET / Fondation ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :
www.fondation-arc.org
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :
01 45 59 59 09 ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :
01 45 59 59 62

