

## Mohamad Mohty

Service d'hématologie clinique  
et thérapie cellulaire, hôpital  
Saint-Antoine, AP-HP,  
université Sorbonne, et Inserm  
UMRs 938, Paris

Tirés à part :  
M. Mohty

mohamad.mohty@inserm.fr

Liens d'intérêts : Les auteurs  
déclarent n'avoir aucun lien  
d'intérêt en rapport avec cet  
article.

**L**es lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes qui trouvent leur origine au niveau des organes lymphoïdes à partir de lymphocytes B ou T. Dans le passé, différentes appellations ont été utilisées pour désigner les LNH : lymphosarcome, sarcome réticulocyttaire ou encore lymphome folliculaire géant. En 1956, Rappaport a proposé une classification basée sur les caractéristiques de croissance de la cellule lymphomateuse, sa taille et son allure. C'était la première tentative de corrélérer la morphologie de ces hémopathies avec le devenir clinique des malades. Cette classification, si elle a ensuite été progressivement affinée, constituait déjà une étape cruciale. Aussi s'est-elle rapidement imposée à l'échelle mondiale. D'autres ont ensuite été proposées, qui se fondent non seulement sur la morphologie, mais aussi sur le sous-type immunophénotypique.

En 1982, la *working formulation* a permis de réconcilier ces différentes classifications. De considérables progrès ont été réalisés depuis, jusqu'à, pour les plus récents, ceux opérés dans la biologie moléculaire et le séquençage à grande échelle, qui permettent de disséquer de manière très précise les différentes entités de LNH. Il est aujourd'hui indéniable que la prise en charge, diagnostique et thérapeutique, des LNH, représente un véritable modèle de succès de l'hématologie moderne ; certains sous-groupes de patients peuvent même être considérés comme curables sur le long terme, puisqu'ils peuvent espérer avoir la même espérance de vie que la population normale après une prise en charge thérapeutique moderne.

Le progrès thérapeutique le plus marquant a été l'introduction, à la fin des années 1990, de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), qui a véritablement révolutionné la prise en charge thérapeutique des LNH de type B. Aujourd'hui le ciblage de l'antigène CD20 représente le pilier fondamental de la prise en charge de ces malades, dont le pronostic ne cesse de s'améliorer. Contrairement aux LNH B, les LNH-T sont restés très longtemps le parent pauvre de la prise en charge des LNH. Malgré l'utilisation des chimiothérapies conventionnelles, peu de progrès avaient été observés, jusqu'à une période récente, et le pronostic des LNH-T demeurait sombre.

Dans le cadre de ce supplément de la revue *Hématologie*, nous vous proposons un dossier complet pour revisiter les LNH-T et les progrès qui ont été obtenus récemment dans cette entité. Les meilleurs experts du domaine vous proposent des revues systématiques et complètes concernant les différents aspects de prise en charge des LNH-T.

Ce numéro débute par une rétrospective, sur les 10 dernières années, de la prise en charge des LNH-T, avec notamment les apports de l'anatomopathologie moderne et de la biologie moléculaire. Cette rétrospective revisite les traitements de première ligne et en situation de rechute, mais fait aussi une analyse des résultats obtenus après autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le deuxième article se focalise, quant à lui, sur les progrès thérapeutiques les plus récents observés dans ce domaine, mais aussi

ceux à venir. Ce chapitre permet de décliner la place des anticorps monoclonaux dans les LNH-T, notamment le rôle des anti-CD4, anti-CD52 et anti-CCR4. Bien entendu, le rôle des anticorps immunoconjugués revêt une importance particulière, notamment aujourd'hui avec l'utilisation en routine du brentuximab vedotin dont l'introduction représente un vrai tournant dans la prise en charge des LNH-T. Les modulateurs épigénétiques – qu'ils soient de type hypométhylant ou inhibiteurs histone désacétylase, d'EZH2 (pour *enhancer of zeste homolog 2*) ou d'isocitrate déshydrogénase 2 – montrent des résultats déjà très prometteurs. Enfin, il est vraisemblable que les inhibiteurs de kinase et du protéasome ou encore les agents immunomodulateurs et les immunothérapies, qu'elles soient cellulaires ou pharmacologiques, contribueront rapidement à enrichir l'arsenal thérapeutique et à améliorer le pronostic des malades.

Bien entendu, l'arrivée massive de toutes ces nouvelles molécules, et des différentes combinaisons thérapeutiques qui en découlent, complexifient les algorithmes thérapeutiques, justifiant un rôle actif du pharmacien. C'est pour cette raison que ce numéro spécial consacre un chapitre aux impacts organisationnels de ces nouveaux médicaments, mais aussi au rôle plus large de la pharmacie clinique oncologique, qui devient indispensable dans la pratique au quotidien. Nous sommes là au cœur de la notion de prise en charge multidisciplinaire associant médecins, pharmaciens, anatomopathologistes, biologistes, etc. Une telle prise en charge multidisciplinaire a déjà prouvé son impact positif et son efficacité tant sur le devenir des malades que sur le fonctionnement du système de soins dans sa globalité.

L'introduction de toutes ces innovations thérapeutiques, et l'enthousiasme qu'elles suscitent, ne doivent néanmoins pas occulter les nombreux effets secondaires qui peuvent y être liés. Une connaissance fine du spectre clinique (et, le cas échéant, biologique) de ces effets secondaires permet leur reconnaissance et leur prise en charge précoce. Ceci ne peut qu'influencer positivement le devenir des malades traités, car cela permet d'optimiser le ratio bénéfice/risque. Ainsi ce numéro inclut-il une revue décrivant l'incidence et les caractéristiques clinicobiologiques des différentes toxicités des nouveaux médicaments utilisés en matière de LNH-T.

Enfin, ce dossier ne pouvait être bouclé sans inclure un chapitre particulier dédié aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux prothèses mammaires. Il s'agit d'une nouvelle entité récemment individualisée, recensée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé 2017. Outre l'impact émotionnel de ce sujet auprès du grand public, il s'agit là d'un véritable défi sur le plan étiopathogénique, et l'on espère d'importants progrès grâce au séquençage exomique entier qui ouvrira la route à de nouvelles voies thérapeutiques.

Comme vous le constaterez, ce numéro spécial, certes orienté sur une thématique très spécialisée, est d'une richesse extraordinaire et servira pendant très longtemps comme manuel de référence pour tous les acteurs impliqués dans cette thématique.